Introducere în genetica psihopatologiei

Florin Teodorescu

Editura NEURON
Focșani

FLORIN TEODORESCU

Introducere în genetica psihopatologiei

Publicațiile Fundației "Petre Andrei" Iași

Coordonator de serie: Doru TOMPEA

Tehnoredactare: Editura NEURON - Focșani
telefon:037/616317,037/616317
ISBN 973-9226-08-6

FLORIN TEODORESCU

Introducere în genetica psihopatologiei

ANDRIEŞ C. LUCIAN
Nr 2401
Biblioteca Personală

Editura NEURON
1996

Coperta Gheorghe Chelmuș
© 1996; Editura NEURON - Focșani, România

PREFAȚĂ

Este mai mult decât o presupunere faptul că mulți, foarte mulți dintre semenii noștri au utilizat interogația referitor la "cauzele" unor forme de expresie, acestea fiind psihice sau aparținând patologiei psihice. Cei "interesați" nu erau, deci, numai specialiștii. Răspunsul corect la întrebare trebuia așteptat, doar de la aceștia.

Reproducem, doar, ideea potrivit căreia inițierea demersului pentru prelucrarea sau/și dezvoltarea unui subiect particular, într-un cadru tematic (amplu), se dovedește motivată prin intenția de informare a celor cărora conținutul li se adresează; gestul ar corespunde unei necesități, bănuită — de cei care se angajează în procesul de elaborare, satisfăcută — de cei care își însușesc conținutul... Primii numiți se află, deci, în situația de a descrie și explica o fenomenologie cu largă observare, comentată și interpretată, adesea, într-o manieră personală, empirică.

Este, de altfel, ceea ce apare valabil inclusiv pentru forme exprimabile în cadru psiho(pato)logic; și aceasta, cu atât mai mult cu cât dificultatea unor precizări problematice este întreținută de pluralismul, în general, real al factorilor posibili determinatori.

În situația evocată, referințele se fac aparent în legătură cu o tematică de graniță, elementele expuse discuțiilor asociindu-se contextual. De altfel, considerăm, cunoașterea interferențelor disciplinare — genetice și cele angajate în studiul psihicului uman — are influențe benefice asupra potențialului de comprehensiune a manifestărilor specifice, normale și patologice, rezultante ale influenței factorilor ereditari, independenți sau în interacțiune cu cei mezologici; creează, de asemenea, disponibilități (nebănuite) de diagnosticare a unor entități psihomorbide, apare promițătoare pentru operații predictive, dar, totodată, susține intenția de însușire a unor atitudini corespunzătoare, diferențiate de asistența specializată și instruire.

Lucrarea are caracterul, propus, doar al unei "introduceri" în problematica elementelor "condiționale" ale stărilor psihice. Este de înțeles, că dimensiunile reale ale cadrului tematic discutat sunt mai ample și profunde, tangențele cu alte specialități "umane" fiind, de

asemenea, extinse. Prin intenția concretizată, am încercat să răspundem, parțial, unor manifestări de interes, adresându-ne nu doar psihologilor, psihiatrilor, unor categorii de studenți...

Având în vedere natura subiectului, "complexitatea" sa aparentă, am proiectat, totuși, cu un anumit temei, includerea în structura lucrării a unor capitole expozitive, explicative despre "suportul material al eredității"; totodată, a unora despre legitățile și tipurile transmiterii caracterelor, despre anomalii ale materialului genetic, mecanismul producerii lor și consecințe, despre polimorfism genetic și altele, cu scopul, hotărât, de a asigura condițiile informative pentru înțelegerea fenomenologiei psihice. Acestea înfățișate, fără îndoială, nu depășesc un minim de cunoștințe fundamentale, fără de care expresia "individualității" umane ar fi insuficient, dar și incorect concepută.

Cadrul comentat este diversificat, referințele la entități psihice, normale sau patologice, orientându-se predilect asupra aspectelor determinative; fără a fi în acord cu intențiile noastre prioritare, dar cu scopul de a evita dificultățile de înțelegere la care ar fi expuși,eventual, unii dintre cititori, elementele clinice corespunzătoare subiectului discutat sunt doar sugerate, definite. Prezentarea unor dovezi iconografice are o motivație apropiată.

Pe de altă parte, considerăm de interes comentariul, în aceeași termeni, asupra aspectului particular al componentei psihice dintr-un tablou clinic stabilit sau latură a unui proces evolutiv complex etc.

Dar, trebuie să se înțeleagă faptul că, dintre situațiile cu potențial de implicare, doar unele s-au aflat în situația de a fi discutate, o prezentare fenomenologică la altă dimensiune constituind o promisiune pentru viitor.

În sfârșit, o listă a unora dintre "termenii" utilizați în text ar putea, credem, facilita recepționarea conținutului ideatic expus, având în vedere diversitatea de formare și pregătire a consultanților.

*
* *

Mulțumim, pe această cale, celor care și-au manifestat bunăvoința, în legătură cu intențiile noastre, oferindu-ne cu generozitate sprijin moral și documentar: *prof. dr. M. Covic* - coordonator al Centrului de Patologie Genetică (C.P.G.) Iași, *biol. pr. T. Angheloni*, *biol. pr. Mirela Ciovică*, *conf. dr. M. Volosciuc*, dar și altor colaboratori, al căror aport dezinteresat îl apreciem cu recunoștință.

Autorul

CAPITOLUL I

GENERALITĂȚI ȘI REPERE PARTICULARE ALE GENETICII UMANE

1.1. OBIECTUL DE STUDIU AL GENETICII

Genetica este știința care studiază structurile, mecanismele și legile eredității și variabilității. Termenul care denumește "disciplina", utilizat prima dată de W. Bateson, în anul 1905, exprimă semnificația cuvântului grecesc *gennao* (a da naștere, a genera). Genetica se consideră a fi, în esență, produsul secolului XX.

Gregor Mendel (1822-1884) este acela care a așezat observațiile cu privire la ereditate — până atunci empirice — pe un fundament științific. În anul 1865, îi apărea lucrarea care va revoluționa întreaga gândire biologică; în cuprinsul său, autorul enunța ipoteza "factorilor ereditari", răspunzători de transmiterea caracterelor de la părinți la descendenți, stabilea legitățile moștenirii unor caractere.

Mendel, neînțeles de contemporani, a fost "redescoperit" în anii de început ai veacului care a urmat; s-a dovedit, astfel, că principiile formulate inițial sunt universal valabile în lumea vie.

W.S.Sutton și T. Boveri conchideau, în aceeași perioadă (1902), că factorii ereditari sunt situați în cromosomi.

În prima partea a acestui secol, Th. Morgan și cei cu care a colaborat au descoperit și explicat importanța cromosomilor; aceiași autori au demonstrat că

"genele" — determinanții caracterelor ereditare — ocupă poziții definite în cromosom, se transmit înlănțuite (linkage), pot suferi mutații... Atunci se elucidează desfășurarea fenomenului ereditar la nivel celular.

Morgan, "părintele geneticii moderne", elaborează teoria cromosomică a eredității (1910).

Rolul acidului dezoxiribonucleic (ADN), ca suport al eredității, a fost demonstrat de Avery și colegii săi (1944). După mai puțin de un deceniu (1953), Watson și Crick au prezentat modelul complex, în dublă spirală a ADN.

Ulterior, într-un ritm relativ alert, s-a realizat biosinteza acidului dezoxiribonucleic (Kornberg, 1954), a fost descifrat codul genetic (Nirenberg și colab., 1961), a devenit explicabilă reglarea genetică a sintezei și funcției proteinelor (F. Jacob și J. Monod, 1961), a fost izolată prima genă (Beckwith, 1969) etc.

Ultimii ani au fost dominați de interes pentru ingineria genetică.

În istoria geneticii umane, anul 1956 apare ca un reper memorabil. El marchează momentul în care Tjio și Levan au demonstrat — prin procedee tehnice corespunzătoare — că în nucleul celulei somatice umane se află 46 cromosomi.

Următorul pas a fost realizat de Lejeune, Gauthier și Turpin (1959), care au făcut cunoscut faptul că un "caz" al patologiei umane (sindromul Down), este în mod real, expresia clinică a unei anomalii cromosomale. Odată cu această descoperire se deschidea capitolul *citogeneticii medicale*. În acest cadru, s-au adus explicații etiologice în legătură cu boli cunoscute de multă vreme, uneori sub denumiri improprii și a devenit posibilă individualizarea unor entități genetice.

*

Din definirea "geneticii" se desprind laturile fundamentale ale conținutului său: ereditatea și variabilitatea.

Prin *ereditate* se înțelege, obișnuit, proprietatea unui organism de a transmite caracterele sale la urmași. Ea reprezintă, deci, funcția biologică de conservare și moștenire a caracterelor morfologice, funcționale, biochimice, psihologice în succesiunea generațiilor.

De altfel, să înțelegem, în esență, că nu se transmit caracterele, ca atare, ci capacitatea de a dezvolta acestea la urmași; în alți termeni, informația genetică care este transmisă de la o generație, alteia, următoare.

Sub raport strict genetic, fiecare individ "oferă" descendenților, prin gamet, jumătate din genele care le posedă; implicit, un individ moștenește o combinație particulară a programelor genetice ale ascendenților. Așadar, fiecare organism

are propria sa ereditate, înscrisă codificat în structuri moleculare specifice, sub formă de informație genetică.

Prin ceea ce semnifică ereditatea ne explicăm asemănarea între părinți și descendenți; oricum, similitudinea între genitori și progeni, dar nu identitatea.

Ereditatea conservă caracterele, dar nu "perfect", deoarece urmașii nu moștenesc identitatea programului genetic al parentalilor.

Indivizii înrudiți biologic dețin, între anumite limite, un fond ereditar comun. Unele caractere "particulare", somatice sau psihice, se manifestă la membrii din aceeași familie. Ființele umane prezintă caractere ale populației și familiei căreia aparțin, dar sunt totuși unicate, dețin un univers genetic propriu; fiecare dintre acestea reprezintă un "fenomen" irepetabil.

Individul se deosebește de ceilalți membri ai colectivității, de ascendenți și frați; prin aceasta se confirmă existența *variabilității* — adică a stării de neasemănare, a diferențelor la nivel calitativ și cantitativ, cauzate genetic sau nu.

Cadrul variațiilor este foarte larg, acestea putând fi recunoscute la nivel celular (v. intraindividuale), între indivizii unei populații date (v. individuale), între indivizii unor populații diferite (v. interpopulaționale). Sub aspect determinativ, ele pot avea la origine factori de mediu (v. definită), o mutație genică (v. nedefinită), un ansamblu poligenic (v. continuă). Majoritatea se manifestă fenotipic (v. genetică liberă); unele nu se manifestă într-o generație ci în următoarea (v. genetică potențială) etc.

Variațiile condiționate genetic — ca expresie a mutațiilor, a recombinărilor genetice, a proceselor genetice întâmplătoare — se caracterizează prin "permanență", ele regăsindu-se, de regulă, în succesiunea generațiilor. Factorii mezologici determină modificări temporare ale manifestărilor fenotipice ale caracterelor, netransmisibile.

Majoritatea diferențelor între indivizi au ca suport determinativ condiția interacțiunii ereditate-mediu.

Cu toate că, aparent, între fenomenul de "conservare", semnificant al eredității și sensul "diferențiator" al variabilității există o contradicție de fond, noțiunile nu se exclud; ele constituie, în realitate, laturi inseparabile definitorii ale unității organismului; aceasta, între limitele de înțelegere a faptului că "ereditatea reprezintă un proces dublu de realizare și conservare a similitudinii biologice în succesiunea generațiilor de celule și organisme, în cadrul unei variabilități complexe (impusă de mutații și recombinări)" (N. Zaharia).

Fenomenele genetice sunt fundamental similiare — în lumea vie — dar problematica corespondentă, în general, este complexă, particularizată. Obiectul de studiu al geneticii apare, astfel, mult diversificat; s-au separat, corespunzător, domenii distincte de cercetare, definite ca discipline de sine stătătoare. Pentru fiecare dintre acestea se recunosc implicațiile practice.

Explicarea fenomenului uman, posibilă pe baza unui bogat material faptic, interpretat — al proceselor genetice în interacțiune cu factori ai mediului — este ceea ce reprezintă problematica de fond a ***geneticii umane***. Ea abordează o tematică uriașă, fără limite stricte, însă; include, în fapt, toate domeniile de referință la biologia omului. Aceasta justifică, aparent, "secționarea" sa în ramuri profilate.

S-au delimitat, deci, între altele: ***genetica medicală*** — ca disciplină care studiază relația între ereditate și patologia umană; ***genetica comportamentală*** — în cadrul căreia este discutată relația între ereditate și fenomenele psihice (psihopatologice): capacitate intelectuală, tulburări psihice, tulburări social-integrative ș.a.; ***genetica populațiilor umane*** — care cercetează dinamica variației frecvențelor genice și genotipice la nivelul anumitor populații; ***genetica medico-legală*** — în care se urmărește aplicarea științei eredității pentru rezolvarea problemelor specifice domeniului (filiație, identificare a individului ș.a.); ***genetica moleculară*** — care studiază ereditatea la nivel molecular, în sens contributoriu pentru reprezentarea imaginii de ansamblu, coerentă și profundă a eredității etc.

În doar câteva decenii, o serie remarcabilă de descoperiri și succese în domeniu au asigurat geneticii o poziție prioritară, cu deosebire în biologie și medicină. De altfel, numeroase fenomene genetice fundamentale, demonstrate, poartă amprenta realizărilor geneticii medicale. Dar, în contrast cu preocupările preferențiale legate de patologie, unele capitole majore ale biologiei — genetica comportamentului, genetica populațiilor — au fost "neglijate". Realizările primului domeniu depind, în măsură importantă, de progrese în cadru neurofiziologic. Pentru achiziții semnificative, în cel de-al doilea, sunt necesare concepte noi și metode remarcabile de investigație.

De genetică se leagă multe dintre speranțele lumii noastre! Există, de altfel, credința că în viitoarele decenii vor fi elucidate, în mare parte, subiectele geneticii fundamentale (structura genelor, localizarea lor în cromosomi, interacțiunile genice, rolul mediului în definirea caracterelor ș.a.) cu perspectiva stabilirii unei imagini complete a naturii umane, cu remarcabile consecințe practice.

1.2. CONȚINUTUL BIOLOGIC AL EXPRESIEI PSIHICE

Istoria unor reprezentări esențiale, între care, în particular, despre așa-numita "predispoziție constituțională" în raport cu temperamentul individului, pornește de la observarea fenomenului de moștenire a acestuia.

O "continuitate" în succesiunea generațiilor a fost dovedită, deopotrivă, pentru unele biotipuri, manifestări caracteriale, dispoziții instincto-afective, aptitudini intelectuale, adică caractere morfo-funcționale care reprezintă patrimoniul biologic, respectiv baza constituțională a personalității individului.

Despre o anumită predispoziție a unor "stigmate degenerative" s-a vorbit, de asemenea, cu mult timp în urmă (teoria "degenerescenței"), ca o expunere a ideii despre moștenirea tulburărilor psihice.

Evoluția concepțiilor "constituționaliste", apariția biotipologiei, au asigurat, în continuare condiții pentru recunoșterea unei corespondențe între entități clinice psihiatrice și biotipuri specifice, dar și în legătură cu transmiterea unor gene "particulare" implicate în ereditatea bolilor psihice.

Într-o accepțiune potrivit căreia prin "constituție" se înțelege "ansamblul tuturor calităților individuale psihice și fizice" (Bouchard) este integrată ereditatea, ca element determinativ. Despre același subiect (constituția) se spune, mai complet, că exprimă "o entitate somato-psihică cu o interpenetrare activă și o interdependență constantă a morfologiei, fiziologiei și caracteriologiei" (Kretchmer).

Aceste definiri, dar și alte păreri, prin care se afirmă că funcțiile psihice, normale sau patologice, sunt manifestări constituționale de natură pulsională, expresie a fondului genetic familial, apar doar parțial acceptabile, conform unui determinism care, altfel, pare limitat și fatal. Fără îndoială, existența "înnăscutului" caracterelor noastre — somatice și psihice — constituie o latură, alături de alta reprezentată prin influența activă, formatoare a factorilor de mediu.

> *Într-o situație creată de un fond organic predispus — particularizată prin defectivitate biologică, de pildă — factorii sociogeni negativi vor condiționa mai defavorabil dezvoltarea personalității, favorizând producerea manifestărilor deviante.*
>
> *Unele examene — clinice și paraclinice — în afara celor psihice, se justifică prin posibilitatea de a satisface intențiile de obiectivare a existenței factorilor constituționali individuali. "Particularitatea" unor*

înregistrări electroencefalografice, la cazuri psihiatrice (psihopați) de pildă, sugerează existența tulburărilor cerebrale lezionale sau funcționale. "Defectele de maturare cerebrală" nu constituie, prin ele însele, o explicație a comportamentului deviant, dar pot fi considerate o "premisă biologică" pentru manifestări de asemenea natură.

Este de înțeles, în continuare, că diferențierea potențialilor determinanți — biogeni sau sociogeni — ai dezvoltării dizarmonice a personalității apare necesară, în legătură cu propunerea unor conduite individualizate, pentru scopuri corective sau recuperatorii.

Într-un sens propriu, se admite că "cea mai răspândită și importantă dintre științele despre om" (psihologia) se află la intersecția diferitelor direcții de cercetare. Ea poate apare ca produs al celorlalte științe; constituie, totodată, o posibilă sursă explicativă a organizării și dezvoltării acestora.

Există, fără îndoială, motivații privind căutarea unor explicații despre relațiile dintre "psihic" și "corp" ("creier"), dintre ceea ce este "înnăscut" și "dobândit" în structura psihică, dintre "normal" și "patologic" ("deviant") în procesualități legate de funcții psihice etc. Apare oportun să aprobăm că achizițiile importante în diferite domenii ale biologiei (fiziologia sistemului nervos, genetică, biochimie ș.a.) au contribuit esențial la fundamentarea științifică a unor concepte și principii specifice în psihologie, restructurarea metodelor de cercetare în domeniu. Acestea justifică, între altele, apariția și dezvoltarea unor discipline complexe, integratoare: psihofiziologie, psihobiologie, neuropsihologie, psihologie genetică ș.a.

Practic vorbind, relațiile reciproce între cele două discipline exprimă, aparent, inechivalențe. Beneficiul a fost, îndeosebi, al psihologiei și se întrevede că acesta va fi mai pronunțat cu cât incursiunile efectuate de specialiști în problematica disciplinelor biologice, vor fi mai frecvente și profunde. De altfel, este posibil să afirmăm că rezultatele obținute până în prezent constituie un suport al unei noi modalități de a concepe *bazele biologice*, respectiv neurochimice, ale învățării, afectivității, temperamentului, alte laturi ale personalității.

Scopul noilor cercetări de neuropsihologie de pildă, constă în explicarea și prognosticarea modelelor comportamentale în termeni neurochimici; se caută, între altele, detectarea și cartografierea pattern-urilor biochimice ale conduitelor specific individuale. Mai exact, se încearcă verificarea ipotezei după care individualității psihologice i-ar corespunde individualitatea anatomică și biochimică, determinată *genetic*.

Sunt, totuși, confirmări experimentale pe a căror bază se tentează explicații privind substratul trăsăturilor psihice; acesta ar consta, în esență, în condiționarea genetică a nivelurilor corelatelor biochimice.

Oricum, multe din manifestările psihice complexe sunt, deocamdată, insuficient explicate prin limbaj biochimic; pe de altă parte, reglarea neurochimică nu epuizează fenomenul psihic. Totuși, demonstrarea aspectelor fundamentale ale proceselor psihologice, susținută de progrese recente ale științei biomedicale, reprezintă îndeplinirea unei condiții pentru stabilirea legăturilor între substrat și funcțiune. Înțelegerea fenomenologiei psihologice implică preocupare pentru tot ceea ce înseamnă viața organismului uman, biologie a omului — structuri genetice, morfofiziologie cerebrală, biochimism cerebral — prin care aceasta se exprimă.

1.3. IMPLICAȚIILE BIO-SOCIALE ALE GENETICII

Fondul cunoștințelor de genetică — în general — de genetică umană — în special — s-a îmbogățit mult, în ultimii ani. Cercetarea genetică aplicată la organismul uman a făcut progrese importante, această ramură a biologiei, în care omul se studiază pe sine, înscriindu-se printre prioritățile științei contemporane. Intențiile investigatorii au, în măsură semnificativă, o determinare socială, generând, totodată, efecte sociale.

Genetica umană ia în considerație istoria tuturor ramurilor geneticii. Progresele acesteia au fost însă lente, poziția sa în știință fiind, în general, marginală. Ea s-a confruntat cu numeroase și dificile obstacole, nu doar de natură metodologică, dar și sociale, în primul rând mentalități.

Este acceptat faptul că realizările esențiale ale geneticii umane nu pot fi detașate de succesele geneticii medicale; cu deosebire, în acest din urmă cadru s-au evidențiat elementele care definesc dimensiunea bio-socială a geneticii. Mai mult decât în oricare altă situație, referințele se concentrează asupra impactului produs de conjuncturi patologice asupra individului, familiei, societății.

Având în vedere ecoul social — generat de ponderea globală și gravitatea efectelor, datorat exprimării lor într-un cadru care depășește cel individual — tulburările cu substrat genetic nu pot constitui, doar, obiectul unui interes limitat. Valorile estimative ale reprezentării indivizilor afectați, în populație, apar semnificative. După aprecieri majoritare, 2,5-5% dintre nou-născuții vii manifestă o boală genetică sau parțial genetică: 0,5-1% dintre aceștia sunt purtătorii unei anomalii cromosomale cu efecte negative, mai mult sau mai puțin grave; 2-3% sunt deținătorii unei mutații genice, cu consecințe nefavorabile; alți 2-3% au malformații condiționate poligenic.

Numeroase sindroame plurimalformative, unele cu letalitate mai mult sau mai puțin precoce, sunt consecințe ale anomaliilor cromosomice.

Este (divers) comentată și interpretată, de asemenea, relația între ereditate și comportament, între existența unui dezechilibru cromosomic și perturbarea integrativă socială.

În mod probatoriu, a fost confirmată frecvența mai mare a anomaliilor cromosomice în grupul copiilor deficitari mental, decât printre nou-născuți.

S-a stabilit că o cauzalitate parțial genetică au numeroase tulburări. cu manifestări în diferite perioade ale vieții, de la pubertate până la vârsta senectuții.

După cum se apreciază, cel puțin 12-15% dintre membrii speciei noastre sunt purtători ai unor gene sau combinații genetice cu consecințe biologice defavorabile.

Numărul bolilor sau sindroamelor genetice individualizate este foarte mare și continuă să crească. Până în prezent, "inventarul" tulburărilor genetice condiționate de o singură mutație genică sau o anomalie cromosomică cuprinde peste 2500 entități. Dar, în fiecare an se descoperă câteva zeci de asemenea tulburări.

Se recunosc, de altfel, unele premise ale amplificării frecvenței mutațiilor cu efecte detrimentale; una dintre acestea o reprezintă creșterea numărului și diversității factorilor posibili mutageni. De altă parte, eficiența selecției naturale diminuă; transmiterea genelor anormale, generațiilor următoare, devine conjunctural posibilă, ca urmare a intervenției medicale orientată spre ameliorări simptomatice sau corectare a efectelor, favorizând-se, astfel, perpetuarea "cauzelor".

Se consideră, între altele, că acestea reprezintă unele dintre implicațiile negative ale civilizației.

Dar, raportat la aceleași condiții de evoluție socială, o anumită frecvență a genelor în populație poate fi consecința unei tendințe pozitive. Dispariția comunităților umane "închise", (*izolate*), de pildă, creează condițiile diminuării incidenței unor tulburări condiționate de mutații recesive; este inclusiv urmarea reducerii legăturilor consanguine.

În alt plan, pentru ameliorarea fondului genetic al familiei (speciei) se proiectează intervenții mai "tehnicizate"; se speră, astfel, în soluționări favorabile prin corectarea defectelor genetice, recurgându-se la mijloacele ingineriei genetice.

În paralel, pare să constituie o preocupare majoră, permanentă, reducerea incidenței mutațiilor (nefavorabile) prin observarea, cunoașterea și eliminarea agenților posibili mutageni din mediul ambiant.

1.4. OMUL — ÎN CADRUL DE STUDIU AL GENETICII

Este dificil de stabilit un "început" al observațiilor sistematizate și interpretărilor în raport cu ființa umană. Fără îndoială, preocupări pentru asemenea subiect au existat de foarte multă vreme, operând, evident, cu mijloace după posibilitățile și în spiritul perioadei respective; referințe s-au făcut în legătură cu individul, dar și familia sa. Alături de aspectele "comune" ale manifestării unor caractere în cadrul familial sau populațional, au fost remarcate variabilitatea de expresie, frecvența și distribuția lor. În general, considerațiile sunt diversificate, modul "personal" de abordare problematică reprezentând, pentru aceasta, o explicație doar.

Cu privire la ființa umană, materialul faptic acumulat este recunoscut imens. În măsură semnificativă, studiul "științific" al omului, ca fenomen complex, se sprijină pe disponibilitățile materiale și fenomenologice ale geneticii; într-un anumit sens, acesta a debutat odată cu apariția geneticii.

În cadrul general al "științei eredității", genetica umană semnifică domeniul de aplicație al legităților genetice la om. Se intuiește, de aceea, conținutul său cuprinzător, diversificat. Problematica sa, fundamentală și aplicată, este aparent exhaustivă, extinsă de la momentul concepției și tot ceea ce urmează... Rezolvările sunt condiționate, adesea, de angajări interdisciplinare specifice (cu: biochimia, medicina, psihologia, sociologia, matematica ș.a.).

Originea caracterelor umane, modul lor de transmitere reprezintă priorități de studiu. Dificultatea exercitării acestuia este, însă, previzibilă (recunoscută), investigațiile genetice integrate tematic fiind expuse unor inconveniente multiple. Apar, astfel, condiții limitative, uneori perturbatoare pentru finalitatea operațiilor, ceea ce justifică, aparent, părerea potrivit căreia "omul nu este un obiect favorabil studiilor genetice"; cauzele sunt, în mare parte, obiective și decurg din specificul uman.

> *Constatarea apariției / manifestării unui caracter și stabilirea tipului propriu de transmitere în cursul generațiilor presupune existența unor posibilități reale de control a fenomenologiei. Ori, ceea ce este accesibil observării în condiții de laborator (cu animale de experiență care se înmulțesc rapid) devine dificil de urmărit cu material uman, din motive cunoscute: controlul nu poate fi efectuat decât asupra unui număr limitat de generații.*

Intervalul ("mare") între descendențe — (maximum) cinci, direct observate — dar și numărul redus de membri înrudiți, în fiecare din acestea, condiționează în sens restrictiv intențiile investigatorii.

În plus, numărul inferior de familii în care se manifestă o particularitate (normală sau anormală) constituie o insuficiență pentru analize statistice.

La accentuarea neîmplinirilor pe acest plan, contribuie și alte condiții, intrafamiliale — sterilitate, celibat, decese precoce — sau conjuncturale — dispersie geografică accentuată a membrilor înrudiți biologic.

Semnificativ este faptul, conform realității, că doar în raport de desfășurarea "firească" a proceselor poate fi stabilită implicarea factorilor, genetici și ne-genetici, în determinismul caracterelor. Omul nu constituie obiectul experimentelor genetice, a căsătoriilor consanguine impuse, pentru a constata efectele. Chiar prin stabilirea legăturii între indivizi purtători ai unei trăsături particulare, observarea acesteia (trăsătura) în generația următoare este nerealizabilă — având în vedere limitele temporale.

Fără îndoială, trebuie luată în considerație inclusiv variabilitatea enormă a indivizilor, ceea ce face, de asemenea, dificilă urmărirea "controlată" a diferitelor caractere; este, aceasta, o expresie a realității, deoarece genetica umană nu poate utiliza linii pure, pentru validarea observațiilor.

Deși cele evocate, dar și alte elemente de condiționare, nu pot fi ignorate, studiul omului apare, totuși, din ce în ce mai preferat de genetică. Depășirea diverselor inconveniente ar putea fi, parțial, posibilă, reușindu-se astfel evitarea unor aprecieri potrivit cărora observațiile în acest domeniu reprezintă "o colecție de speculații fără nici o valoare practică".

Producerea, la om — întâmplător, spontan — unor situații similiare încrucișărilor dirijate sau "reproducerea experimentului" — în cadrul populațiilor mici, închise — pot oferi rezultate semnificative, uneori imprevizibile, de interes major.

În plus, caracteristica populației umane — diversitatea indivizilor care o alcătuiesc — ar putea constitui suportul studiului variațiilor genetice, polimorfismelor; aceasta, în măsura în care datele acumulate, supuse prelucrărilor statistice, devin utile pentru aprecieri fenomenologice.

1.5. GENOTIP ȘI FENOTIP

Genotipul — semnifică constituția genetică a unui organism. El se reprezintă prin totalitatea genelor existente în celula diploidă, deținătoare ale informației ereditare.

Genotipul se stabilește în momentul fecundării, zestrea genetică a zigotului constituindu-se prin contribuția genică parentală; rămâne stabil în tot cursul existenței individuale.

Fenotipul — reprezintă totalitatea caracterelor — morfologice, fiziologice, biochimice, psihice, comportamentale — ale unui organism, fiind rezultatul manifest (observabil) al interacțiunii între fondul genetic individual și complexul factorial exogen.

Fenotipul exprimă "ceea ce noi suntem". El este potențial variabil, expus modelărilor în timpul parcurgerii etapelor ontogeniei; responsabilitatea, în această procesualitate, aparține mediului.

> *Cele două noțiuni sunt utilizate inclusiv în sens restrâns.*
> *Astfel, genotipul semnifică structura genetică a unui locus, reprezentat fiind de una sau mai multe gene (alele); corespunzător, fenotipul reprezintă un anumit caracter.*

*

Exprimarea caracterelor fenotipice, normale sau anormale, nu poate fi considerată decât ca rezultat al interacțiunii complexe ereditate-mediu. Între cele trei noțiuni se stabilesc relații de determinare/influențare, pe coordonate specifice.

Relația ***genotip-fenotip*** este "determinativă", deoarece informația genetică constituie suportul caracterelor fenotipice *ereditare* (Fig. 1).

Genotipul nu se exprimă "total" în fenotip; genele recesive, de pildă, sunt inactive când se află în cuplu alelic cu genele dominante.

Unele caractere fenotipice sunt condiționate de mediu.

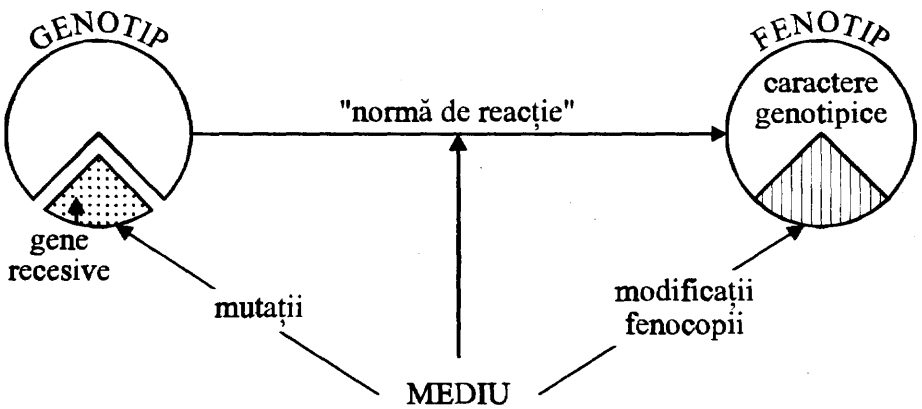


Fig. 1 — Interacțiunea genotip — fenotip — mediu (după Covic, 1981)

Relația ***mediu-fenotip*** exprimă unul din sensurile legăturilor determinative ale caracterelor. Este vorba, deci, de caractere induse de factori mezologici.

Unele dintre acestea sunt cunoscute sub titulatura de *modificații*; ele nu sunt ereditare. Apar ca efect al acțiunii unor categorii de factori exogeni, în momente diferite ale dezvoltării individuale; tipul și particularitățile manifestării acestora depind, în plus, de natura și amplitudinea variațiilor factorilor de influență.

Alte caractere fenotipice anormale, determinate mezologic, "imită" caractere condiționate genotipic (prin mutații); acestea sunt *fenocopii*. Având o cauzalitate externă, nu se moștenesc.

> F o c o m e l i a *poate apare la unii embrioni umani în condiția utilizării unor produse medicamentoase (talidomida, de pildă), de către mamă, în cursul sarcinii; anomalia poate fi indusă, deopotrivă, de o genă mutantă recesivă sau dominantă autosomală.*
>
> H i d r o c e f a l i a *poate avea o cauză exogenă — infecția cu* T r e p o n e m a p a l l i d u m *(agentul patogen al sifilisului), ingestia unor citostatice (aminopterina) etc., în cursul sarcinii — sau genetică: genă recesivă legată de cromosomul X sau genă recesivă autosomală sau sistem poligenic.*
>
> M i c r o c e f a l i a *poate fi determinată de factori externi variați — infecțioși (rubeola etc.) chimici, radiații ș.a. — sau de o genă recesivă autosomală, în forma homozigotă etc.*

Deși, de regulă, este imposibilă diferențierea etiopatogenetică după criterii clinice, recunoașterea cadrului cauzal apare ca o condiție în perspectiva

aprecierii riscului de recurență a unei tulburări, în descendența aceluiași cuplu genitor.

Relația ***mediu-genotip*** este interpretată în măsura în care se demonstrează rolul modificator al agenților externi asupra materialului genetic. Acțiunea directă a unor factori exogeni asupra genotipului poate fi cauza apariției *mutațiilor*; ele sunt transmisibile.

Rolul ***mediului în relația genotip-fenotip*** poate fi dedus din aprecierea limitelor în care se exprimă fenotipul, în raport cu condiții mezologice variate. De altfel, un fenotip este descris după "cum apare" la un moment dat, în condiții stabilite de mediu.

Genotipul nu determină, în mod strict, un aspect fenotipic unic, imuabil; în condiții ecologice diferite, aceeași zestre ereditară se va exprima corespunzător, într-o varietate de fenotipuri.

Fenotipul apare, deci, ca manifestarea unei anumite structuri genetice în anume condiții (particulare) de mediu.

> *Gemenii monozigoți (univitelini) au structuri genetice identice, unul fiind "copia" celuilalt. Caracterele fenotipice exclusiv ereditare (grupe sanguine, de pildă) sunt, fără îndoială, identice. Crescuți în ambient comun, membrii cuplului vor avea majoritatea altor caractere (talie, greutate, culoare a pielii, nivel intelectual, comportament ș.a.) pronunțat concordante; asemănarea lor pare "perfectă", fiind dificil de realizat distincția între indivizii care alcătuiesc perechea gemelară.*
>
> *Separarea acestora va "favoriza" apariția deosebirilor, mai pronunțate cu cât fiecare se află într-o condiție "mai" diferită de a co-gemenului și perioada de despărțire la care sunt supuși este mai îndelungată.*

Genotipul conferă organismului "o normă de reacție" la mediul ecologic, existențial, al individului. Mediul face ca un anumit potențial genetic să se realizeze diferit, în condiții de viață diferite. Diversitatea fenotipică, în raport cu condiții mezologice variate, reprezintă "gama răspunsurilor" unui genotip dat la influențele exogene.

Genotipul stabilește, totodată, limitele între care se poate manifesta fenotipul.

Modelările fenotipice se realizează la nivele diferite de organizare biologică: celular, tisular, individual; potențialul biologic se exprimă, sau nu, funcție de condițiile mediului. Individualitatea poate fi înțeleasă în raport cu un anumit complex circumstanțial al devenirii sale.

1.6. CARACTERELE — REZULTATE ALE INTERACȚIUNII EREDITATE - MEDIU

Caracterul este considerat un atribut al organismului. El apare ca un mod de expresie morfologică, biochimică, fiziologică, psihică — condiționat de o genă sau mai multe, în condiții particulare de mediu; poate prezenta variații cantitative sau calitative; poate fi normal sau anormal.

> *Indivizii se deosebesc însă și prin* t r ă s ă t u r i, *adică forme sub care se poate exprima un caracter într-o populație; fenomenul este cunoscut ca polimorfism.*
>
> *Această nuanțare a caracterelor corespunde variantelor mutante realizate de o genă. Polimorfismul explică diversitatea individuală biochimică. Prin efectul produs, trăsăturile apar ca favorabile, dezavantajoase sau neutre.*

Două categorii de factori sunt potențial implicați în condiționarea caracterului; aceștia aparțin patrimoniului genetic respectiv complexului ambiental. Organismul se dezvoltă deci, sub influența eredității și mediului. În consecință, dualitatea noțională — înnăscut și dobândit — trebuie înțeleasă în raport cu natura factorilor cauzali.

În legătură cu realizarea unui anumit caracter, situațiile se diferențiază, în general, ponderea elementelor implicate fiind variabilă.

Sub aspect determinativ, unele caractere sunt *ereditare*, constituindu-se aparent exclusiv pe baza structurilor genetice. Așa, de pildă, caracterele de specie sau acelea care definesc individualitatea biologică; echipamentul genetic unic al persoanei induce exprimarea unui ansamblu de caractere propriu acesteia, asigurându-i individualitatea. În aceeași categorie se includ caracterele anormale condiționate de modificări (mutații) ale materialului genetic.

Dar, deși determinismul unor caractere este "pur" genetic, manifestarea acestora poartă, uneori, amprenta influenței factorilor de mediu.

> *Este vorba, de pildă, de ne-identitatea absolută fenotipică a gemenilor monozigoți — deținători ai aceluiași patrimoniu ereditar. După cum se constată, caracterele morfologice ale acestora sunt foarte asemănătoare, dar nu identice. Sesizabile pot fi inclusiv efectele influențelor mediului din perioada dezvoltării intrauterine etc.*

Deși mutația unei gene constituie cauza tulburării metabolice (galactozemie, fenilcetonurie ș.a.), există șansa ca, prin intervenție corespunzătoare (depistare, acțiune medicală și socială) efectul genei să fie anulat; "fatalitatea" exprimării unui genotip nefavorabil este, deci, preîntâmpinată.

Realizarea unor caractere nu este influențată, în nici-o măsură, de mediu; așa, de pildă, grupele sanguine, serice ș.a.

Factorii mezologici, diversificați ca natură — fizici (radiații), carențiali alimentari, biologici (infecțioși), sociali, culturali etc. — par a condiționa, aparent exclusiv, unele caractere, normale sau anormale; acestea (caracterele) sunt considerate "pur *ecologice*".

Trebuie să acceptăm conținutul cuprinzător al noțiunii de mediu, *înțelegând că acesta include atât condițiile externe — "în care trăim" — dar și factorii interni — după unele păreri, influența exercitată de diverse gene asupra unei anumite gene.*

Influența mediului se particularizează, în raport cu perioada dezvoltării organismului. Răspunsul individului la intervenția factorilor exogeni este adecvat, după natura și intensitatea acestora.

Nu trebuie să se considere că recepționarea influențelor "exterioare" se produce într-un mod pasiv; acest aspect trebuie înțeles, între altele, cu privire la interpretarea procesului într-o perspectivă psiho-socială. Condițiile de mediu sunt acelea în care indivizii adoptă un anumit comportament, la care aceștia se adaptează, în care ei interacționează etc. Mai puțin pot fi cunoscute subtilitățile fenomenului; se reușește, însă, descrierea efectelor.

Multe dintre particularitățile cadrului comportamental, de pildă, au ca suport aparent influențele educaționale, instructive. Utilizarea în vorbire a limbii implică un proces de învățare a acesteia. (Aptitudinile diferențiate de asimilare a limbii au, însă, posibil, o condiționare endogenă, ceea ce explică, în mare parte, deosebirile între indivizi).

Numeroase afecțiuni au drept cauză o agresiune exogenă etc.

Indivizii se deosebesc, însă, între ei prin *modul de reacție* față de același tip de influență exterioară. Particularitatea răspunsului este determinată de structura genetică proprie.

Agenții patogeni ai bolilor infecțioase nu provoacă îmbolnăvirea tuturor celor cu care vin în contact ori intensitatea manifestărilor, la subiecții afectați, este variabilă. Diferențierile de structură ale sistemului (imunologic) HLA stau la baza diversității răspunsurilor față de agentul microbian.

Același produs farmaceutic utilizat poate avea efecte semnificativ diferite (terapeutice sau negative sau toxice), la persoane diferite, datorită polimorfismului (genetic) al enzimelor metabolizante.

Deși crescuți și educați, conjunctural, în condiții comune ambientale (leagăne, orfelinate) — din primele zile ale existenței postnatale — copiii au reacții diferite, proprii, față de același stimul (emoțional pozitiv sau negativ, de pildă); constituția genetică individuală determină un mod particular de răspuns.

Între organisme există, deci, deosebiri evidente, fundamentale; indivizii apar inegali în fața influențelor exercitate de mediu, mai rezistenți sau vulnerabili.

În consecință, multe din caractere "pur ecologice" pot fi considerate expresia interacțiunii mediului și eredității proprii organismului. În acest cadru determinativ, apare, implicit, interpretabil rolul "terenului".

Între cazurile "extreme", prin condiția determinativă, se află caractere, cele mai numeroase, a căror cauzalitate implică participarea comună — dar în proporții diferite — a factorilor *ereditari* și *mezologici*. Interacțiunea lor este complexă; în consecință, apare dificil de stabilit cât este datorat eredității și ce aparține mediului.

Semnificația relației poate fi demonstrată pentru caractere normale și anormale.

Înălțimea ("talia") este un caracter de specie și, în particular, populațional. Implicarea eredității în exprimarea acestuia este dovedită, între altele, de faptul că în aceleași condiții mezologice trăiesc și perpetuează populații cu talie diferită. Între descendenți și genitori există, de regulă, similitudini ale tendințelor de creștere.

Se apreciază că ponderea factorului genetic în determinismul taliei este de aproximativ 67%.

Exprimarea caracterului implică inclusiv participarea mediului (alimentație, exercițiu fizic etc.). Este confirmat faptul că, în ultimul secol, pretutindeni unde condițiile social-economice s-au ameliorat înălțimea populației a evoluat. Când a fost atinsă media

"programată" genetic creșterea nu a mai suferit modificări semnificative.

Alte caractere umane normale, în special cu exprimare "valorică" (cantitative), au, de asemenea, o condiționare complexă. Capacitatea intelectuală reprezintă unul dintre acestea, fiind determinată parțial (între 35-65%) de "zestrea" ereditară; nivelul manifestării sale reflectă inclusiv participarea ambientului.

Genotipul intelectual condiționează dezvoltarea structurilor nervoase, reacțiile metabolismului cerebral ș.a. Condițiile diferite exterioare pot favoriza sau reprima procesele controlate genetic. Influența lor se exercită inegal. Aceasta determină variații individuale.

Pentru acest caracter, ca și pentru altele, interacțiunea ereditate-mediu se particularizează; efectele sunt diferite, funcție de genotip. La copiii cu dotare intelectuală redusă, de pildă, mediul educațional favorabil nu determină decât dezvoltarea limitată a unor aptitudini etc.

În mod evident, elementul nativ și cadrul de influență exogenă la care este expus individul alcătuiesc complexul de factori răspunzători de manifestări comportamentale umane.

Factorul genetic nu condiționează, nemijlocit, un anumit caracter ci doar o "normă de reacție", între limitele căreia poate varia acesta. Fenomenul este valabil pentru fiecare caz (individ) și depinde de structura genetică proprie.

Ereditatea stabilește, totodată, limita superioară până la care se poate dezvolta un caracter, în condiții mezologice favorabile.

*

Interacțiunea ereditate-mediu apare în forme de expresie revelatoare în patologia genetică.

Unele deficiențe enzimatice se manifestă clinic numai *în condiții specifice.*

G a l a c t o z e m i a *este condiționată de mutația unei gene implicată în metabolismul galactozei. Tulburările — hepatosplenomegalie, icter, infecții repetate ș.a., apoi, cataractă, înapoiere mentală severă ș.a. — se instalează odată cu introducerea alimentației lactate, la sugar (tarat genetic). Este, însă, suficient ca galactoza să fie eliminată din regimul alimentar ca simptomatologia să se amelioreze.*

F e n i l c e t o n u r i a *nu se manifestă decât în situația în care copilul cu tulburarea metabolică este supus unei alimentații, pentru el, inadecvată. Boala se distinge, în principal, prin înapoiere mentală progresivă. Un copil cu fenilcetonurie, depistat imediat după naștere și alimentat dietetic (fenilalanina eliminată), are șanse majore a se dezvolta în limitele normalității.*

O parte din tulburările cu determinism genetic se manifestă în *orice condiții mezologice*; sunt acelea cauzate de anomalii ale cromosomilor. Mediul poate, însă, modela unele caractere, influențând severitatea exprimărilor.

Deși prezența unui cromosom suplimentar la perechea de cromosomi 21 constituie cauza structurării unui anumit morfotip, cu particularități recunoscute (sindromul Down), există o pronunțată variabilitate individuală a nivelurilor intelectuale; condițiile ambientale pot, în plus, accentua diferențele. Indivizii afectați se deosebesc inclusiv prin unele trăsături somatice.

Multe boli, somatice sau psihice, se manifestă prin condiția unei predispoziții genetice, în circumstanțe mezologice favorizante. Fără îndoială, nu toți indivizii cu constituție genetică particulară (*predispoziție*) se îmbolnăvesc; devenirea patologică se realizează doar prin implicarea, necesară, a mediului. Modul "propriu" de manifestare a afecțiunii apare ca expresie a capacității de reacție individuală, determinată de ereditate.

În general, modalitățile de implicare ale mediului sunt multiple. Este vorba, de pildă, de anumite condiții favorizante la care este expus un anumit fond predispozițional genetic: contactul cu alcoolul, mai pronunțat la bărbați, explică, cel puțin parțial, diferențele alcoolice (frecvență, intensitate etc.) între sexe.

În altă situație, factorii mezologici stressanți au influență precipitantă pentru exprimarea bolii: unele femei, cu susceptibilitate genetică pentru tulburări psihoafective, pot dezvolta o stare patologică după momentul nașterii (depresie post-partum).

Apoi, imitarea unor manifestări comportamentale, vizibilă, uneori, la copii: aceștia adoptă, însușindu-le de la părinți, modele comportamentale, acțiuni de intensitate moderată ("moștenire culturală"), dar refuză altele, cu deosebire imorale, antisociale, pronunțate ca manifestare (consum alcoolic, agresivitate ș.a.).

În condiția interpretării efectelor interacțiunii ereditate-mediu, patologia psihiatrică cuprinde situații semnificative; se are în vedere implicațiile aparent "decisive" ale factorilor ambientali cu ecou emoțional (sociali, culturali). Comportamentul antisocial în adolescență și viața adultă reprezintă o asemenea

problemă, demonstrându-se, frecvent, asocierea între caracterul manifestării și condițiile ambientale particulare subiectului: categorie socială, cadru familial, integrare socială etc.

După cum se înțelege, din numeroase observații, datul genetic asigură capacitatea, pe când stimulii externi determină expresia specifică și conținutul unui anumit tip de comportament. Acesta, din urmă, devine manifest la indivizi cu nivel superior predispozițional doar în unele împrejurări, favorizante și nu în altele.

Situațional, mediul este "preferat" sau chiar "creat" de individ, în funcție de dispoziții și tendințe particulare; acestea sunt, în parte, dependente de genotip.

Așadar, "deosebirile care se observă între indivizi...pot fi expresia influenței unor factori genetici sau ai mediului ambiant, ori a interferențelor lor; ele nu reflectă neapărat influența unică a unora sau altora... Variațiile anumitor trăsături, cum ar fi tipurile sanguine, par a fi în întregime ereditare, ale altora, cum este limba, se datorează în întregime mediului, ale altora, în sfîrșit, cum este statura...țin și de unul și de celălalt... Adevărata problemă constă în importanța relativă a celor două componente în variația observată a unei trăsături date, la o populație dată, la un moment dat"... (Dobzhansky, 1966).

1.7. INDIVIDUALITATEA UMANĂ

În orice moment al existenței sale, omul apare ca rezultantă a interacțiunii dintre ereditate și mediu — două condiții determinative, care participă, în proporții variabile, la realizarea caracterelor normale sau anormale. Particularitățile morfotipului individual se stabilesc, deci, prin fenomenul interdependenței factorilor genetici și mezo-ecologici.

În natură nu există identitate între persoane, fiecare organism uman reprezentând o individualitate biologică; diferențele între indivizi, mai mult sau mai puțin accentuate, se exprimă în planurile anatomic, biochimic, fiziologic, psihic. Populația umană este constituită dintr-un ansamblu de individualități, cu particularități structurale, de dezvoltare și evoluție.

Fiecare individ are o structuralitate genetică specifică, normală, sau, într-o anumită măsură, modificată; genotipul individual prezintă particularități de structură și funcție genetică pentru un anumit caracter din populație. Componenta genetică determină răspunsuri diferite, particulare ale organismului la influențele externe.

Capacitatea de reacție implică "constituția" individului ("terenul"). Aceasta, din urmă, este înnăscută; ea este "o stare...relativ stabilă

pentru că depinde, în ultimă instanță, de factori genetici. Dar, în același timp, este o stare care poate deveni instabilă, deoarece pot interveni sute de factori străini organismului" (Delaunay). Unele destabilizări produse în structura genetică, având drept cauză modificări factoriale externe, pot defini noi tipuri constituționale.

Constituția genetică condiționează, de pildă, predispoziția pentru boală sau rezistența față de aceasta. Diferențele constituționale între indivizi explică nuanțările simptomatologice, particularizările individuale privind manifestarea aceleiași afecțiuni; aceasta motivează considerația potrivit căreia "nu există boli ci numai bolnavi" (A. Parré).

Fecundarea reprezintă, fără îndoială, un eveniment biologic. Procesul de fuzionare a gameților, matern și patern, este "hotărâtor"; acum se stabilesc condițiile pentru întreaga evoluție individuală: "zestrea" ereditară a părinților (reprezentată de genele din cromosomii celulelor sexuale) se organizează în zigot (ou), într-o structură genetică nouă, total diferită de a genitorilor, irepetabilă. Oul și individul care derivă din acesta au caracter de unicat biologic, în cadrul populației sau speciei căreia aparțin. Zigotul are un genotip propriu, o constelație genică proprie (individualitate genetică), în măsură să determine programul genetic al dezvoltării individuale a organismului; subiectul va avea o individualitate biologică, exprimată prin constituția sa biochimică, structural-anatomică, funcțională, comportamentală, care îi conferă caracterul de unicat al naturii, singularitate, originalitate, în raport cu semenii săi. Individualitatea biologică constituie elementul fundamental al personalității umane.

Diversitatea genotipurilor individuale este asigurată prin procesul de recombinare, posibil a se realiza la toate nivelurile de organizare și funcție a materialului genetic.

Fenomenele genetice care au loc în meioză (procesul de formare a gameților) se traduc printr-o recombinare a materialului genetic într-o gamă de variabilitate enormă. În plus, asocierea liberă a partenerilor unui cuplu și unirea celor doi gameți amplifică șansele unicității noastre. Recombinarea genetică distribuie, în timp, materialul genetic al unei populații (genofondul populației) într-un spectru din ce în ce mai larg de genotipuri individuale.

"Particularul" individului este determinat, parțial, de structura genetică pe care o deține și, deopotrivă, parțial sau total, de factori mezologici. Constituția genetică individuală se corelează și reacționează specific în relația cu mediul.

Cunoașterea naturii, sensului și dimensiunilor dependenței caracterelor se justifică din rațiuni teoretice și practice.

În raport cu unele intenții motivate, recunoșterea conținutului obiectiv al individualității umane impune particularizarea proceselor instructiv-educative, individualizarea intervenției terapeutice (medicamentoasă, biologică, psihologică) și a măsurilor profilactice.

ANDRIEȘ C. LUCIAN
Nr 2401
Biblioteca Personală

CAPITOLUL II

ELEMENTELE STRUCTURALE ALE EREDITĂȚII

2.1. CROMOSOMII UMANI

2.1.1. *Număr, tipuri, morfologie*

Cromosomii sunt formațiuni intracelulare, cu morfologie caracteristică, care pot fi observate la microscopul optic (Fig. 2).

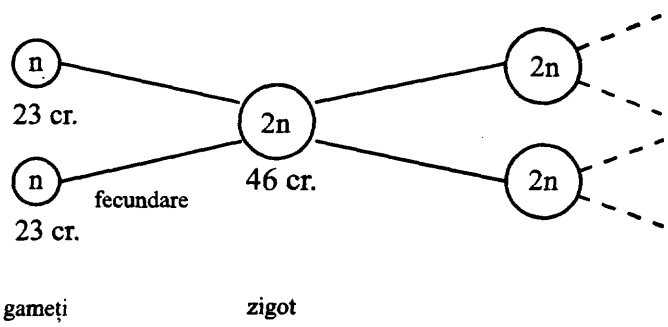
Fig. 2 — Cromosomi umani în spațiul intracelular (după distrugerea membranei nucleului)

Waldeyer (1888) a propus prima dată noțiunea de cromosom, pentru a defini corpusculii cu afinitate specifică pentru coloranți bazici (*chroma*-culoare; *soma*-corp), identificați în timpul diviziunii celulare.

Deținători materiali ai informației ereditare, cromosomii sunt ca număr, dimensiune și formă, caracteristici fiecărei specii. Tjio și Levan, în 1956, utilizând o tehnică îmbunătățită de analiză citogenetică, au stabilit că în mod normal, în celula somatică la specia umană numărul cromosomilor este de 46.

Organismele cu reproducere sexuată posedă două tipuri de celule, diferențiate după număr de cromosomi; astfel, celulele somatice au un conținut dublu de cromosomi (diploid, două seturi: 2n=46) față de celulele gametice (sexuale), cu un singur set cromosomal (haploid, n=23).

Din unirea garniturilor haploide ale gameților — în procesul fecundării — se constituie în celula ou (zigot) garnitura diploidă; aceasta este transmisă, prin diviziuni succesive, fiecărei celule (somatice) a organismului care rezultă:



În nucleul celulei somatice, cromosomii se află, fiecare, în "dublu exemplar": unul este de proveniență maternă (adus de gametul feminin — ovul); altul are origine paternă (adus de gametul masculin — spermatozoid). Ei alcătuiesc perechea de cromosomi *omologi* — cu aceeași formă, dimensiune și funcție (poartă aceleași gene, dețin informația ereditară pentru aceleași caractere); originea acestora este, însă, diferită.

După funcția genetică, sunt recunoscute două tipuri de cromosomi: somatici (*autosomi*) și sexuali (*gonosomi*, heterosomi). În garnitura cromosomală a celulei diploide (2n=46) se găsesc, astfel, 44 autosomi (22 perechi cromosomi omologi) și 2 gonosomi (identici, omologi, la femeie — notați cu XX; neidentici, nepurtând aceleași gene, la bărbat — notați cu XY).

Cromosomii autosomi dețin gene pentru caracterele "somatice" ale organismului.

Cromosomii sexuali au rol în determinismul genetic al sexului: cromosomul X deține gene de sexualizare și, deopotrivă, un mare număr de gene pentru caractere somatice; cromosomul Y posedă, în special, gene sexualizante.

În celulele gametice, cu număr redus la jumătate de cromosomi (haploide, n=23), se găsesc:

la femeie (ovulul) — 22 autosomi și un gonosom (X);

la bărbat (spermatozoidul) — 22 autosomi și un gonosom (X sau Y).

Aspectul cromosomilor este observabil și poate fi ușor de apreciat la microscopul optic; descrieri morfologice se realizează, practic, asupra acelora aflați în una din fazele (metafaza) de diviziune celulară (mitoza) (Fig. 3).

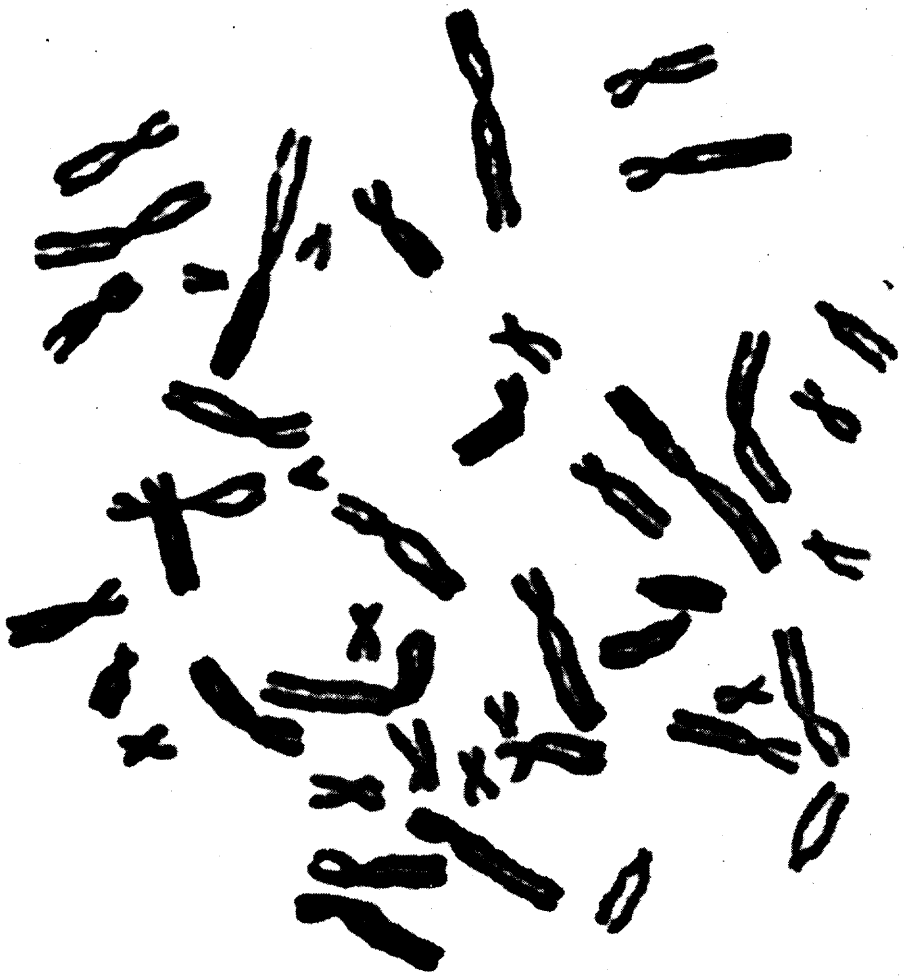


Fig. 3 — Cromosomi umani (în metafază)

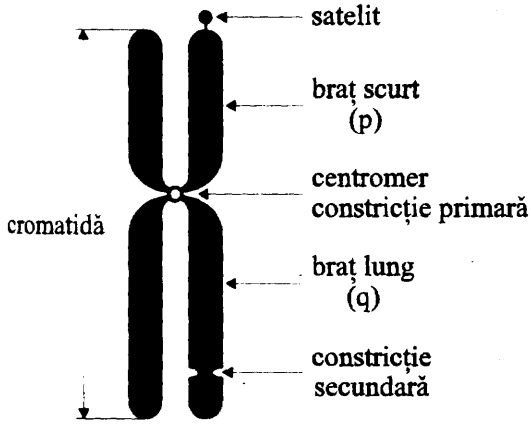


Fig. 4 — Elemente ale morfologiei cromosomului

Un cromosom este alcătuit din două unități structurale longitudinale, identice ca mărime și formă, denumite *cromatide*; ele sunt libere pe toată lungimea lor, cu excepția unei regiuni, (*constricție primară*), unde sunt unite la nivelul *centromerului.*

După poziția ocupată, centromerul împarte cromosomul în două brațe, egale sau inegale; acestea sunt notate, convențional, cu "p" (brațul scurt) respectiv cu "q" (brațul lung) (Fig. 4).

Pe brațele lungi ale unor cromosomi (1, 9, 16), în apropierea centromerului, sunt vizibile, uneori, zone mai puțin îngroșate ale cromatidei și slab colorate; acestea sunt *constricții secundare.*

La unii cromosomi, sunt prezente mici formațiuni, cu aspect de corpusculi, legate de brațele scurte ale acestora printr-un filament subțire; ele sunt numite *sateliți.*

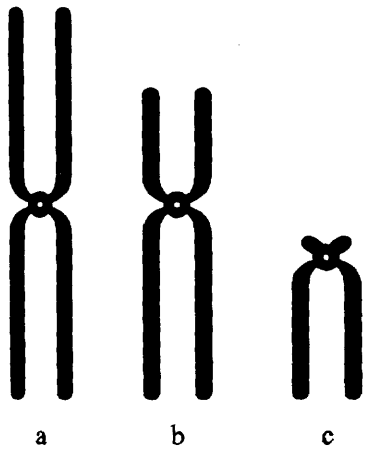


Fig. 5 - Tipuri de cromosomi umani
a — metacentric
b — submetacentric
c — acrocentric

Aspectul cromosomului este stabilit de poziția centromerului, de-a lungul său. Funcție de aceasta și, deci, de diferența de lungime între brațele "p" și "q" distingem (Fig. 5):

cromosomi metacentrici (M) — la care cele două brațe sunt de dimensiuni egale sau aproximativ egale; centromerul are poziția mediană.

cromosomi submetacentrici (SM) — cu brațe inegale; centromerul este situat în afara regiunii mediane.

cromosomi acrocentrici (A) — cu brațul "p" foarte scurt; centromerul se află localizat spre un capăt al cromosomului, aproape terminal. De regulă, acești cromosomi au sateliți.

> *Cele trei tipuri morfologice evocate sunt caracteristice complementului cromosomal uman. La alte specii se recunosc inclusiv cromosomi telocentrici [cu un singur braț ("q"); poziția centromerului este terminală].*

Identificarea cromosomilor umani se realizează după anumite criterii morfologice, cantitative (lungime; poziția centromerului) și calitative (sateliți; constricții secundare). La acestea se adaugă datele autoradiografice, marcajul în benzi.

2.1.2. Cariotipul uman normal

La prima conferință internațională consacrată nomenclaturii și clasificării cromosomilor umani (Denver-Colorado, 1960), apoi, la celelalte sesiuni citogenetice internaționale de standardizare (Londra, 1963; Chicago 1966; Paris, 1971), s-au stabilit criterii precise de identificare a acestora, pe baza morfologiei lor.

În funcție de lungimea și poziția centromerului, cromosomii garniturii diploide, se constituie în perechi de omologi și se clasifică în șapte grupe, notate convențional, de la A la G. Cele 22 perechi autosomi sunt poziționate în ordine descrescândă a mărimii și numerotate de la 1 la 22.

Dispunerea sistematizată, în perechi, a cromosomilor unei singure celule somatice, pe baza lungimii, poziției centromerului sau altor criterii morfologice — sateliți, constricții secundare, benzi — precis codificate prin standarde internaționale, realizează *cariotipul* (Fig. 6).

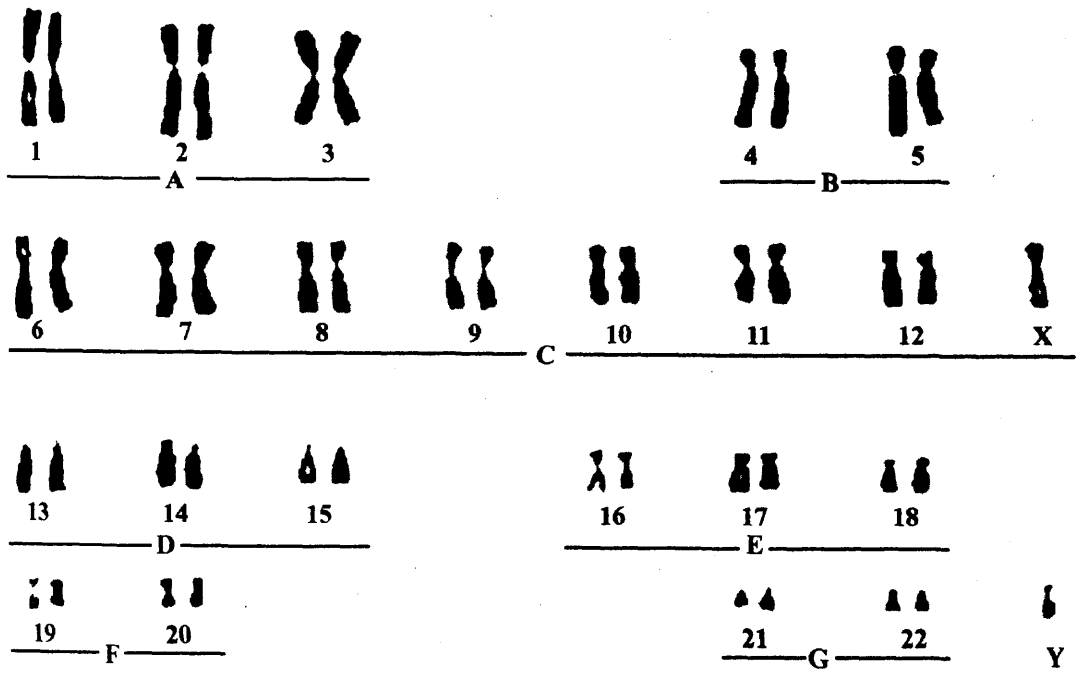


Fig. 6 — Cariotipul uman normal

Cariotipul reprezintă un indicator genetic semnificativ pentru celulă sau individ.

Fiecare grupă, în cariotip, cuprinde un număr de perechi; cromosomii din prima grupă sunt cei mai mari, iar cei din ultima grupă sunt cei mai mici.

Grupa A — *include primele 3 perechi de cromosomi; au talia cea mai mare; sunt metacentrici.*

Grupa B — *este alcătuită din perechile de cromosomi 4 și 5, mari (dar mai reduși ca lungime decât cei din grupa A), submetacentrici.*

Grupa C — *cuprinde perechile de cromosomi 6-12, de mărime mijlocie, submetacentrici; include și cromosomul X, acesta având o morfologie asemănătoare cromosomilor din grupa C.*

Grupa D — *cuprinde cromosomi din perechile 13-15, de mărime mijlocie, acrocentrici; toate perechile au sateliți.*

Grupa E — *include cromosomi din perechea 16 (metacentrici), mijlocii și perechile 17-18 (submetacentrici), de dimensiuni relativ mici.*

Grupa F — *este alcătuită din două perechi de cromosomi (19 și 20), de dimensiuni mici, metacentrici.*

Grupa G — *cuprinde perechile de cromosomi 21 și 22, de dimensiuni mici, acrocentrici; ambele perechi au sateliți.*
Cromosomul Y are aspect asemănător cu al cromosomilor din grupa G; este de tip acrocentric, dar cu brațele paralele, lipsit de sateliți.

Pe baza criteriilor morfologice este posibilă recunoașterea, cu siguranță, doar a unor perechi de cromosomi: 1-2-3, 16-17-18, Y. Identificarea precisă a cromosomilor, în cadrul fiecărei grupe, devine realizabilă cu ajutorul marcajului în benzi (Fig. 7).

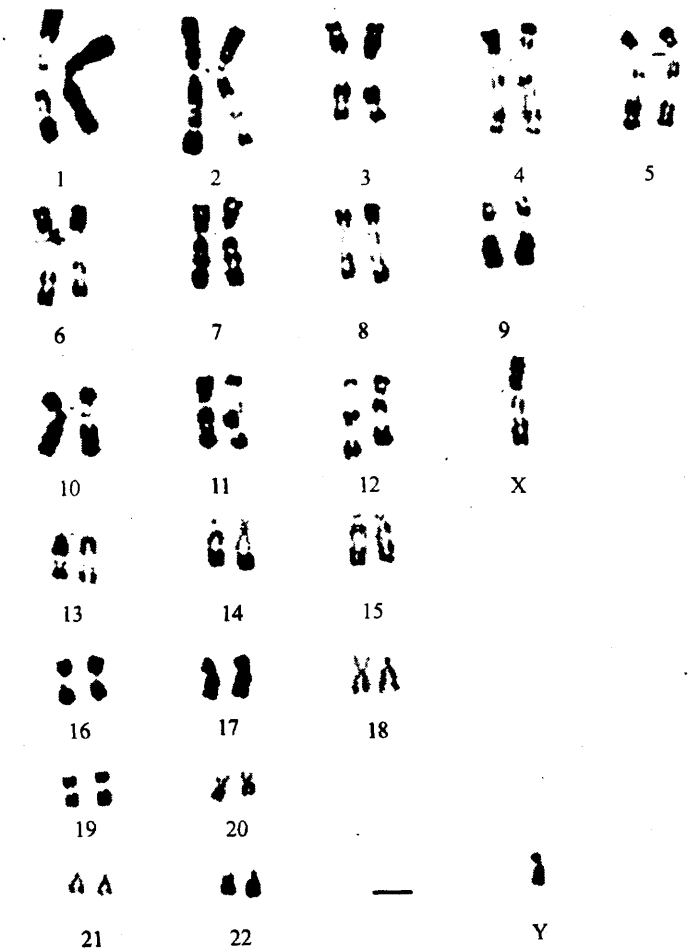


Fig. 7 — Cariotipul uman (benzi cromosomice)

B a n d a *a fost definită ca "o parte a cromosomului, care, prin utilizarea unor procedee de colorare specifice, apare mai întunecată sau mai clară, putând fi deosebită de segmentele adiacente".*
Benzile pot fi puse în evidență la toți cromosomii.

Această metodă, prin care avem posibilitatea de identificare certă a tuturor perechilor de cromosomi omologi și de descoperire a anomaliilor structurale "minore", își dovedește utilitatea pentru diagnosticul citogenetic al numeroase sindroame, caracterizate printr-un tablou clinic polimorf.

2.1.3. Nomenclatura cromosomilor umani

Sistemul standard de nomenclatură folosit astăzi pe plan internațional a fost stabilit și ameliorat, de mai multe ori, în cadrul conferințelor internaționale (Denver, 1960; Londra, 1963; Chicago, 1966; Paris, 1971). Apariția și dezvoltarea citogeneticii umane impunea comunicarea între specialiști în domeniu, posibilă doar prin utilizarea unui limbaj specializat comun. S-au stabilit, astfel, simbolurile pentru descrierea cromosomilor normali și cu anomalii, precum și modul de reprezentare sau formulare a cariotipului.

Prezentăm, în continuare, unii indici utilizați în practica citogenetică, cu scopul propus de a facilita consultarea literaturii de specialitate și înțelegerea semnificației unor exprimări, în context:

46,XX = cariotip normal, sex genetic feminin.
46,XY = cariotip normal, sex genetic masculin.

Deci, pentru prezentarea complementului cromosomal, se menționează numărul total de cromosomi (autosomi și gonosomi) și, după virgulă, se înscriu cromosomii sexuali (gonosomii).

Pentru descrierea unei anomalii cromosomale numerice, în care sunt implicați *gonosomii*, se utilizează același sistem de înregistrare:

47,XXY = cariotip anormal cu 47 cromosomi, prin prezența unui cromosom X suplimentar, la o persoană de sex masculin.
45,X = cariotip anormal cu 45 cromosomi, prin lipsa unui cromosom X, la o persoană de sex feminin.

Existența unui *autosom* suplimentar sau absența unui autosom se notează cu semnele + (plus) respectiv — (minus), plasate după numărul total de cromosomi, gonosomi și virgulă, dar înaintea cifrei care indică cromosomul implicat:

47,XY,+21= cariotip cu 47 cromosomi, prin prezența unui cromosom 21 suplimentar, la o persoană de sex masculin.

45,XX -G = cariotip cu 45 cromosomi, prin absența unui cromosom din grupa G, la o persoană de sex feminin.

În cazul existenței a două sau mai multe *linii celulare,* la același organism (mozaic cromosomal), acestea sunt notate menționând formulele cariotipice, separate prin diagonală (/):

45,X/46,XX = două linii celulare: una cu 45 cromosomi și un singur gonosom, alta normală, cu doi gonosomi X.

46,XX/47,XX,+21 = două linii celulare: una normală, cu 46 cromosomi, alta cu un cromosom suplimentar 21.

Creșterea sau reducerea *lungimii brațului* unui cromosom este menționată prin situarea semnului + (plus) sau — (minus), după simbolul care indică brațul cromosomului implicat:

46,XX,9q+ = cariotip feminin cu 46 cromosomi și cu lungime mai mare a brațului "q" al cromosomului 9.

46,XX,5p- = cariotip feminin cu 46 cromosomi și brațul scurt ("p") al cromosomului 5 de dimensiuni mai reduse.

Anomaliile de *structură* ale cromosomilor se înscriu prin simboluri specifice, plasate înaintea cromosomului sau cromosomilor anormali, indicați între paranteze:

46,XY,del (18) = cariotip masculin cu 46 cromosomi și deleție (del) la cromosomul 18.

46,XX,r (2) = cariotip feminin cu 46 cromosomi; unul dintre aceștia (nr. 2) în formă de inel (r).

46,XX,inv (11) = cariotip feminin cu 46 cromosomi; un segment al cromosomului 11 a suferit o inversie (inv.).

45,XY,t (13q; 15q) = cariotip masculin cu 45 cromosomi; un cromosom "nou" este constituit prin translocația (t) realizată între brațele lungi ale cromosomilor 13 și 15 ș.a.m.d.

Utilizarea sistemului de nomenclatură în care se face referință la benzile cromosomale permite inclusiv precizarea punctelor de ruptură care se află la originea anomaliei.

2.1.4. Motivații pentru studiul cariotipului

Cercetarea cariotipului asigură cadrul pentru o prețioasă informare asupra structurii materialului genetic organizat în cromosomi, oferă posibilitatea evidențierii unor anomalii ale acestora, cu rol determinativ pentru modificări fenotipice.Fără îndoială, investigația citogenetică este justificată doar într-un număr limitat de situații, ceea ce presupune o "selectare" anticipată a cazurilor. Este, deci inutil a întreprinde acest exercițiu la indivizii cu defecte congenitale comune; de asemenea, la cei cu deficite mentale ca efect al unei erori metabolice. În cazul tulburărilor condiționate de o genă, de pildă, cariotipul nu poate fi decât normal.

Se apreciază ca fiind necesar studiul citogenetic în următoarele circumstanțe:

— sindroame în care se descriu malformații multiple și severe, nesistematizate (dismorfii cranio-faciale, anomalii ale membrelor, anomalii ale viscerelor și altele), cu deosebire în situații de asociere cu deficit psihic.

Deși etiologia sindroamelor plurimalformative este, în general, complexă, numeroase dintre acestea apar ca expresii clinice ale anomaliilor cromosomale, de număr sau structură. Efectuarea cariotipului este necesară chiar atunci când aspectul fenotipic (clinic) al individului sugerează diagnosticul (exemplu: sindromul Down, sindromul Turner ș.a.) — pentru confirmarea acestuia din urmă și stabilirea tipului de dezechilibru cromosomic (omogen, în mozaic, rearanjamente cromosomale).

Uneori, prin studiul inclusiv al cariotipului părinților se poate stabili, cu certitudine, diagnosticul citogenetic al copilului malformat.

— deficite mentale cu grade diferite de intensitate, cu sau fără tablou malformativ aparent, fără cauzalitate determinată.

Aproximativ 10% dintre copiii cu înapoiere mentală dețin o anomalie cromosomală. Anomaliile numerice ale cromosomilor de sex se asociază cu deficit mental cu grad mai redus de severitate. În cazul anomaliilor cromosomilor autosomi (anomalii numerice sau structurale), intensitatea înapoierii mentale este, de regulă, accentuată; sunt prezente și malformații somatice variate.

— stări intersexuale.

La persoanele a căror ambiguitate anatomică a organelor genitale externe este pronunțată, stabilirea sexului civil devine problematică. Studiul cariotipului devine obligatoriu, pentru identificarea cromosomilor de sex (deci, stabilirea sexului genetic). Această investigație se impune a fi întreprinsă înainte de declararea sexului social.

Rezolvarea cazului — prin "alegerea" sexului genital extern "atribuit" subiectului — depinde de gravitatea malformațiilor și este condiționată de posibilitățile chirurgicale specifice.

— sterilitate sau infertilitate a cuplului; avorturi spontane repetate; nounăscuți morți sau malformați.

Evidențierea unei anomalii cromosomale echilibrate ar putea explica, eventual, eșecul de reproducere; s-ar reuși inclusiv evaluarea riscului de repetare a situației.

— stabilirea sexului înainte de naștere.

Acțiunea este utilă în situația în care, în familie, se manifestă tulburări ale căror mod de transmitere este legat de cromosomul de sex X (unele forme de deficit mental, sindroame legate de tulburări metabolice, distrofii musculare, hemofilie, daltonism ș.a.).

— persoane cu insuficiență pubertară (de origine gonadală).

Cariotipul ar putea evidenția, în unele cazuri, anomalii la nivelul gonosomilor (la fete cu talie redusă și proporționată, amenoree primară; la băieți cu aspect longilin, și, totodată, cu: atrofie testiculară, criptorhidie, ginecomastie, diminuare a caracterelor sexuale secundare).

— indivizi cu comportament deviant, agresiv, delincvenți.

Aceștia pot fi, eventual, deținătorii unor anomalii gonosomale (47,XYY; 47,XXY).

— uneori, cupluri cu copil afectat, deși tulburarea este condiționată de o genă mutantă.

În această situație, obiectiv, investigația citogenetică nu este justificată; ea se execută doar în acord cu rațiuni psihologice (!).

Cu certitudine, cele evocate nu cuprind întregul complex situațional în care poate fi utilă aprecierea configurației cariotipului, examinarea integrității morfologice a cromosomilor; să înțelegem, deci, că spectrul tulburărilor spre care se îndreaptă recomandările investigațiilor citogenetice are o reprezentare mai amplă.

Este, deopotrivă, necesar a cunoaște că doar *unele* afecțiuni genetice sunt determinate de anomalii cromosomale. Investigația citogenetică nu evidențiază, de pildă, modificări ale numărului și structurii cromosomilor în unele sindroame malformative, a căror condiționare este, de fapt, multifactorială. Studiul cromosomilor este, de altfel, inutil în toate situațiile "anormale" provocate de modificarea (mutația) uneia sau mai multor gene, deoarece "vizualizarea" acestora nu este posibilă.

2.2. PROCESE GENETICE CU PARTICIPARE CROMOSOMALĂ

2.2.1. Ciclul celular. Mitoza. Accidente genetice în mitoză. Consecințe.

Din celula inițială — zigot — prin diviziuni repetate, rezultă organismul uman (adult — constituit din aproximativ 10^{14} celule). Înlocuirea unor categorii de celule — angajate în procese de diferențiere sau care se distrug în finalul perioadei lor de existență — creșterea organismului, înmulțirea indivizilor, se realizează prin aceleași mecanisme; *diviziunea celulară* reprezintă unul din procesele importante, fundamentale, ale vieții.

La organismele cu reproducere sexuată sunt recunoscute două tipuri — distincte — de diviziune a celulelor: mitoza și meioza.

Mitoza interesează celulele somatice (cu garnitură dublă de cromosomi, 2n). Astfel, prin diviziunea unei celule diploide se formează altele două, identice din punct de vedere genetic, atât între ele cât și cu celula ("mamă") din care provin; fiecare din celulele-fiice va avea, de asemenea, o garnitură cromosomală diploidă. Materialul genetic s-a distribuit egal și total celulelor rezultate; diviziunea este ecvațională (Fig. 8).

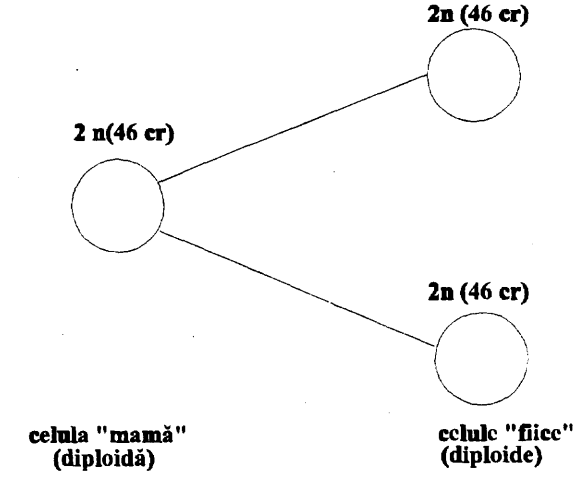


Fig. 8 — Schema diviziunii mitotice

Transmiterea (conservarea) informației genetice, de la o celulă la alta, implică două etape fundamentale — metabolică și de diviziune; interfaza și mitoza alcătuiesc, împreună, **ciclul celular** (Fig. 9).

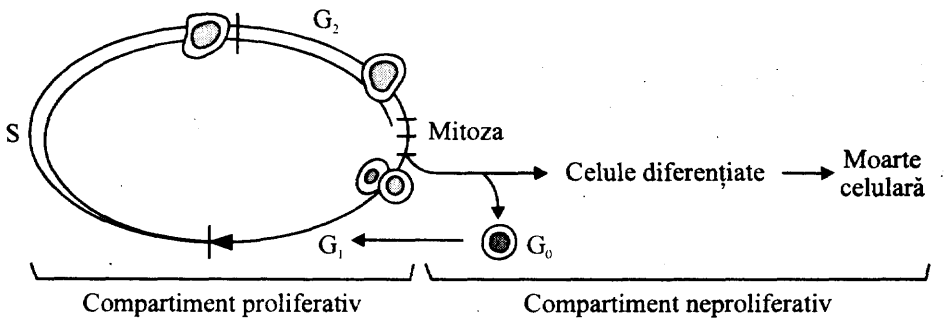


Fig. 9 — Ciclul celular

Între sfârșitul unei mitoze și începutul următoarei mitoze, în perioada numită *interfază*, au loc procese de sinteză a unor compuși celulari (proteine, ARN, ADN — a căror cantitate se dublează); aceștia vor fi distribuiți, prin diviziune, celulelor- fiice.

Între două diviziuni succesive, cromosomii din nucleu se reprezintă prin așa-numita cromatină. Faptul că la fiecare diviziune mitotică cromosomii reapar în același număr, cu formă și dimensiune caracteristice, sugerează că în interfază aceștia își păstrează individualitatea (sunt, însă, foarte despiralizați — invizibili la microscopul optic).

Etapa interfazică în care se produce dublarea cantității de ADN cromosomal, în vederea diviziunii celulei, a fost numită f a z a S. *Între începutul fazei S și sfârșitul mitozei anterioare se interpune* f a z a G1; *între sfârșitul fazei S și începutul următoarei diviziuni celulare este parcursă* f a z a G2 *("gap" = gol, interval). În fazele G1 și G2 sinteza de ADN este suspendată.*

Fiecare cromosom, care la sfârșitul mitozei și fazei G1 este alcătuit dintr-o singură cromatidă (monocromatidic), apare constituit din două cromatide identice, unite prin centromer, după stadiul interfazic S.

În desfășurarea *diviziunii mitotice* propriu-zise se recunosc patru "momente", particulare prin dinamica și morfologia cromosomilor: profaza, metafaza, anafaza și telofaza (Fig. 10).

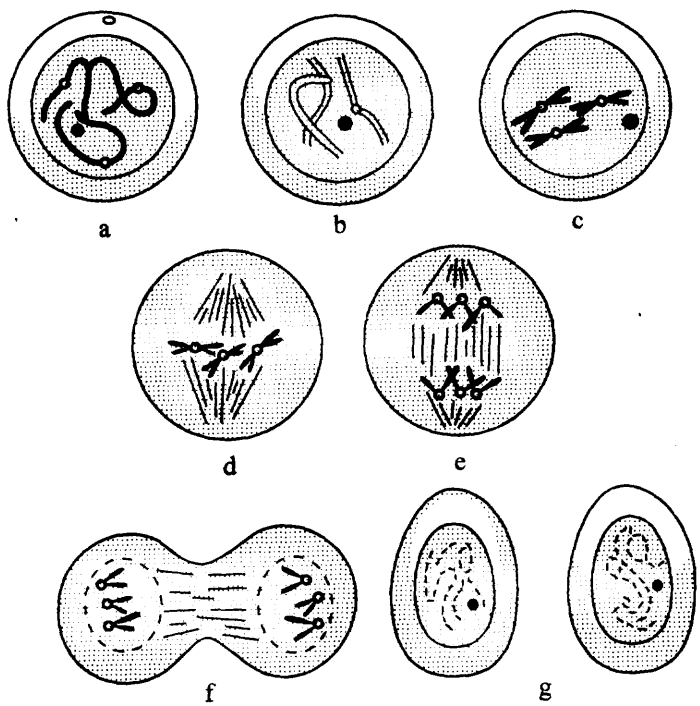


Fig. 10 — Etapele diviziunii mitotice
a,b,c -profaza; d — metafaza; e — anafaza; f — telofaza; g — celule fiice (după Enescu și Terbancea, 1990)

În p r o f a z ă, *cromosomii devin vizibili. Fiecare din ei este format din două filamente distincte — cromatide — unite prin centromer.*

În m e t a f a z ă *membrana nucleară dispare; cromosomii, mai scurți și îngroșați, se atașează, prin intermediul centromerului, la fibrele fusului de diviziune, într-un singur plan, la ecuatorul celulei. În această etapă sunt observabile detaliile legate de morfologia*

cromosomului; m e t a f a z a r e p r e z i n t ă m o m e n t u l d e e l e c ț i e p e n t r u s t u d i i l e c i t o g e n e t i c e.

În a n a f a z ă *are loc distribuția materialului genetic. Centromerul cromosomului se clivează (divide) longitudinal și cele două cromatide se separă (disjuncție), fiecare migrând spre unul din polii celulei; deplasarea cromatidelor este simultană, efectuându-se cu aceeași viteză.*

În t e l o f a z ă, *membrana celulară săvârșește diviziunea celulei "mamă", din care rezultă două celule-fiice, cu același număr de cromosomi; ele sunt identice genetic cu celula din care provin.*

Cromosomii se despiralizează căpătând, în cele din urmă, aspect filamentos; ei își pierd structura vizibilă (la microscopul optic).

Se reconstituie nucleii celulelor rezultate din diviziune, aceștia recăpătându-și aspectul interfazic tipic.

Mitoza este un proces deosebit de riguros înfăptuit și perfect reglat. Se asigură, astfel, prin păstrarea constantă a cantității de ADN, transmiterea nemodificată a informației genetice încorporată în cromosomi, în succesiunea generațiilor celulare.

În cursul mitozei se produc, uneori, **erori de distribuție a materialului genetic**. Accidentele sunt echivalente următoarelor situații:

— *non-disjuncție cromatidiană*, ca urmare a ne-clivării centromerului în anafază; cromatidele cromosomului nu se separă, ci migrează împreună spre același pol al celulei (Fig. 11b).

Astfel, repartizarea materialului genetic este inegală. Celulele-fiice rezultate din diviziunea celulei-mamă au, fiecare, număr anormal de cromosomi: una, un cromosom în plus (2n+1) la o pereche de cromosomi omologi, deci trei cromosomi identici (trisomie); cealaltă, un cromosom în minus (2n-1), deci un singur cromosom dintr-o pereche (monosomie).

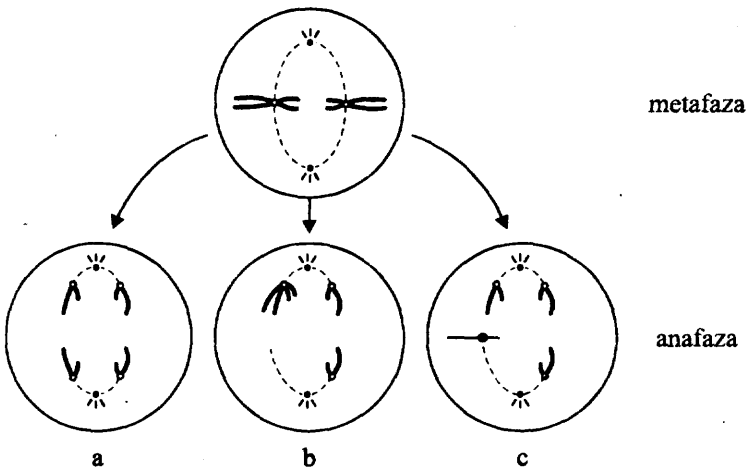


Fig. 11 — Erori de distribuție a materialului genetic (mitoză)
a — disjuncție normală; b- non-disjuncție anafazică; c — întârziere anafazică
(după Hamerton, 1971)

— *întârziere anafazică a unei cromatide*, datorită vitezei mai reduse de deplasare a acesteia spre polul celulei (Fig. 11c).

Ea va fi exclusă, deci, din nucleul care se reconstituie în telofază; ca finalitate, una dintre celulele rezultate din procesul de diviziune va avea număr normal de cromosomi (2n), iar cealaltă va avea un cromosom în minus (2n-1, monosomie).

Consecințele evenimentelor descrise se exprimă, în organism, prin apariția unor populații celulare cu conținut diferit de cromosomi. Rezultă, astfel, un *mozaic cromosomic*, în care, alături de celule normale (2n= 46) apar 1-2 linii (clone) celulare cu număr modificat de cromosomi (47/45 sau 45).

Nu toate clonele nou formate supraviețuiesc; unele sunt, treptat, eliminate în procesul diviziunilor care se succed.

Existența liniilor anormale produce *efecte* adesea negative, în ansamblul structurii și funcției organismului. Gravitatea acestora depinde de proporția celulelor anormale, care, la rândul său, se află în legătură cu momentul ontogenetic în care are loc accidentul de distribuție a materialului genetic. Efectele vor fi mai dezavantajoase pentru organism cu cât evenimentul s-a produs mai precoce (de pildă, o afectare gravă, cu aspect malformativ, a embrionului, când non-disjuncția a survenit în perioada de început a organogenezei).

2.2.2. Meioza. Accidente genetice în meioză. Consecințe.

Meioza reprezintă un tip particular de diviziune celulară, în urma căreia, din celula diploidă (2n), după două diviziuni succesive, rezultă celule cu număr redus la jumătate (haploid, n) de cromosomi (Fig. 12).

Acestea sunt celulele sexuale mature (gameții: spermatozoid respectiv ovul).

Procesele de diviziune au loc în gonade.

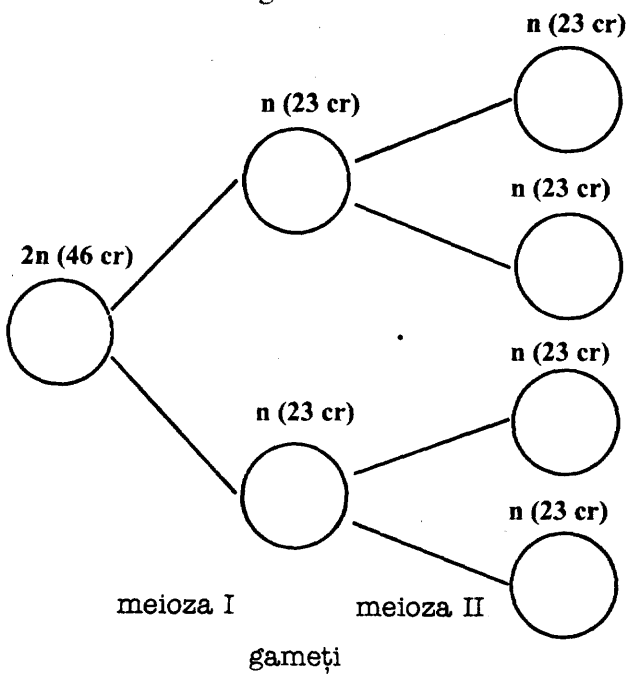


Fig. 12 – Schema diviziunii meiotice

M E I O Z A I *(primară, heterotipică, reducțională): dintr-o celulă diploidă iau naștere, prin diviziune, două celule cu garnituri haploide de cromosomi. Procesul se desfășoară în patru faze: profaza, metafaza, anafaza și telofaza (Fig. 13 I).*

P R O F A Z A I *reprezintă cea mai lungă și complicată etapă a meiozei primare. Ea cuprinde cinci stadii în succesiune: leptonem, zigonem, pahinem, diplonem, diachineza. În această fază au loc procese cu deosebită semnificație genetică; acum se realizează schimbul reciproc de fragmente egale între cromosomi omologi (crossing-over) (Fig.31). Acest eveniment constituie o premisă a producerii variabilității genetice în populațiile care se reproduc sexuat.*

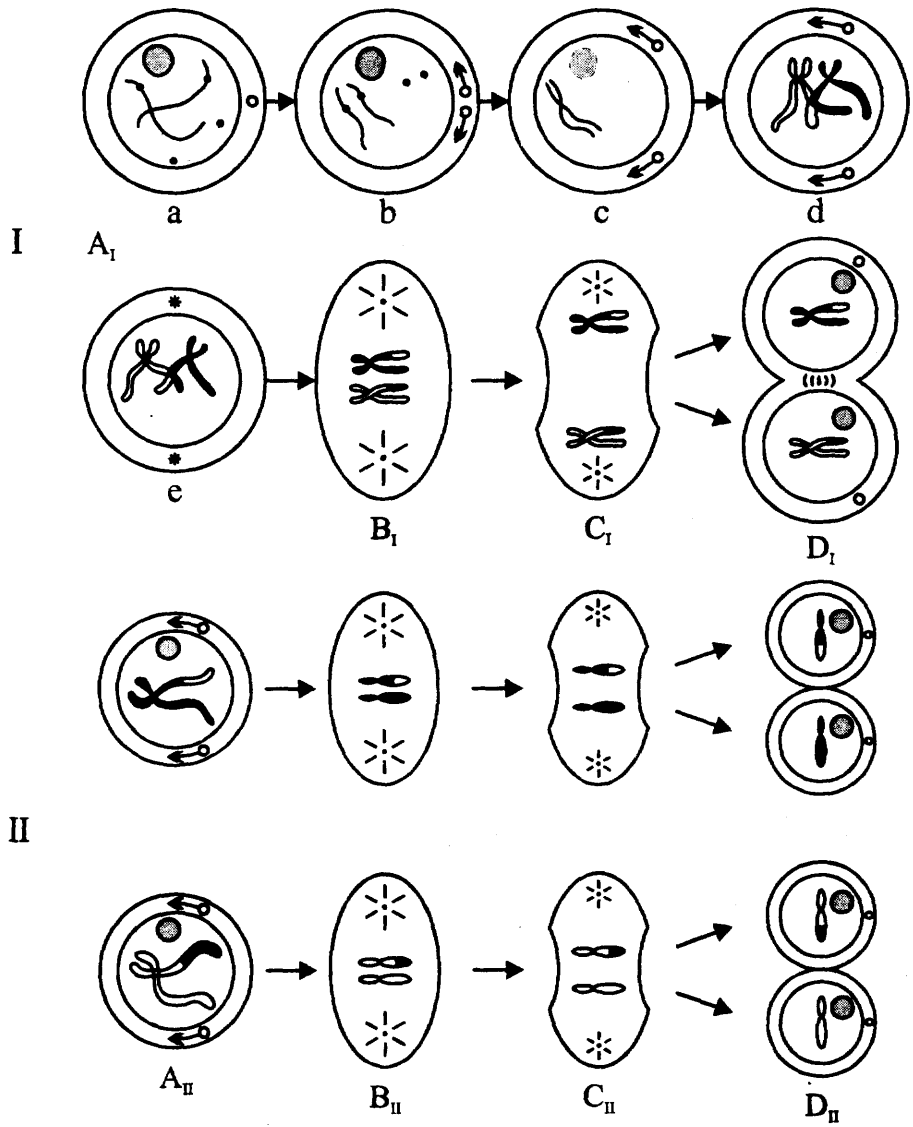


Fig. 13 — Etapele diviziunii meiotice

Meioza primară (I): *A_I — profaza (a — leptonem; b — zigonem; c — pahinem; d — diplonem; e — diachineza); B_I — metafaza; C_I — anafaza; D_I — telofaza*

Meioza secundară (II): *A_{II} — profaza; B_{II} — metafaza; C_{II} — anafaza; D_{II} — telofaza*

(după Olinici, 1983)

În m e t a f a z a I *cromosomii se orientează și dispun în planul ecuatorial al celulei.*

În a n a f a z a I *cromosomii omologi se separă (segregare, disjuncție), îndreptându-se în direcții opuse, către unul și altul din polii celulei; centromerul nu se divide. Fiecare celulă-fiică va primi un cromosom din perechea de omologi, fiind, deci, haploidă.*

T e l o f a z a I *marchează structurarea membranei nucleare. Cromosomii nu își pierd individualitatea, iar celulele-fiice, deținătoare a jumătate (n) din numărul inițial de cromosomi, nu se separă complet.*

M E I O Z A II *(secundară, ecvațională) se desfășoară, în linii generale, asemenea diviziunii mitotice, cu fazele în succesiune:* p r o f a z a, m e t a f a z a, a n a f a z a, t e l o f a z a; *de aceea, acesteia i s-a atribuit și denumirea de diviziune homotipică (Fig.13 II).*

În final, din două celule haploide (provenite din meioza I) rezultă patru celule, de asemenea cu seturi cromosomale haploide; ele reprezintă gameții.

Unirea gameților, masculin respectiv feminin, în procesul fecundării, are ca rezultat formarea zigotului, la care s-a refăcut garnitura diploidă de cromosomi, specifică speciei. Fără înjumătățirea setului de cromosomi, în cursul diviziunii meiotice, s-ar ajunge la dublarea numărului acestora, în fiecare generație.

Meioza are un rol esențial pentru reproducerea organismelor și conservarea însușirilor părinților; ea "creează condițiile" transmiterii informației genetice din generație în generație (prin intermediul gameților). Legătura materială între părinți și descendenți este asigurată de garnitura cromosomică — constituită în zigot prin aportul celor două celule sexuale parentale (maternă și paternă).

Meioza menține în cadrul speciei numărul constatat de cromosomi; ea constituie, totodată, cadrul de realizare a unor combinații în aparatul genetic, din care rezultă o varietate de genotipuri individuale.

"Evenimentele genetice" ale meiozei, exprimate prin fenomene de recombinare — intracromosomală: schimb de material genetic între cromatidele cromosomilor omologi; intercromosomală: asortare independentă a cromosomilor omologi care se separă — asigură suportul diversificării caracterelor ereditare în cadrul speciei și populației; prin aceasta se explică individualitatea (genetică / biologică) a fiecărui individ.

Derularea corectă a fazelor meiozei reprezintă o condiție a realizării procesului de conservare a patrimoniului genetic. În cursul diviziunii meiotice se pot produce, însă, precum în mitoză, **erori de distribuție a cromosomilor**: non-disjuncție și întârziere anafazică.

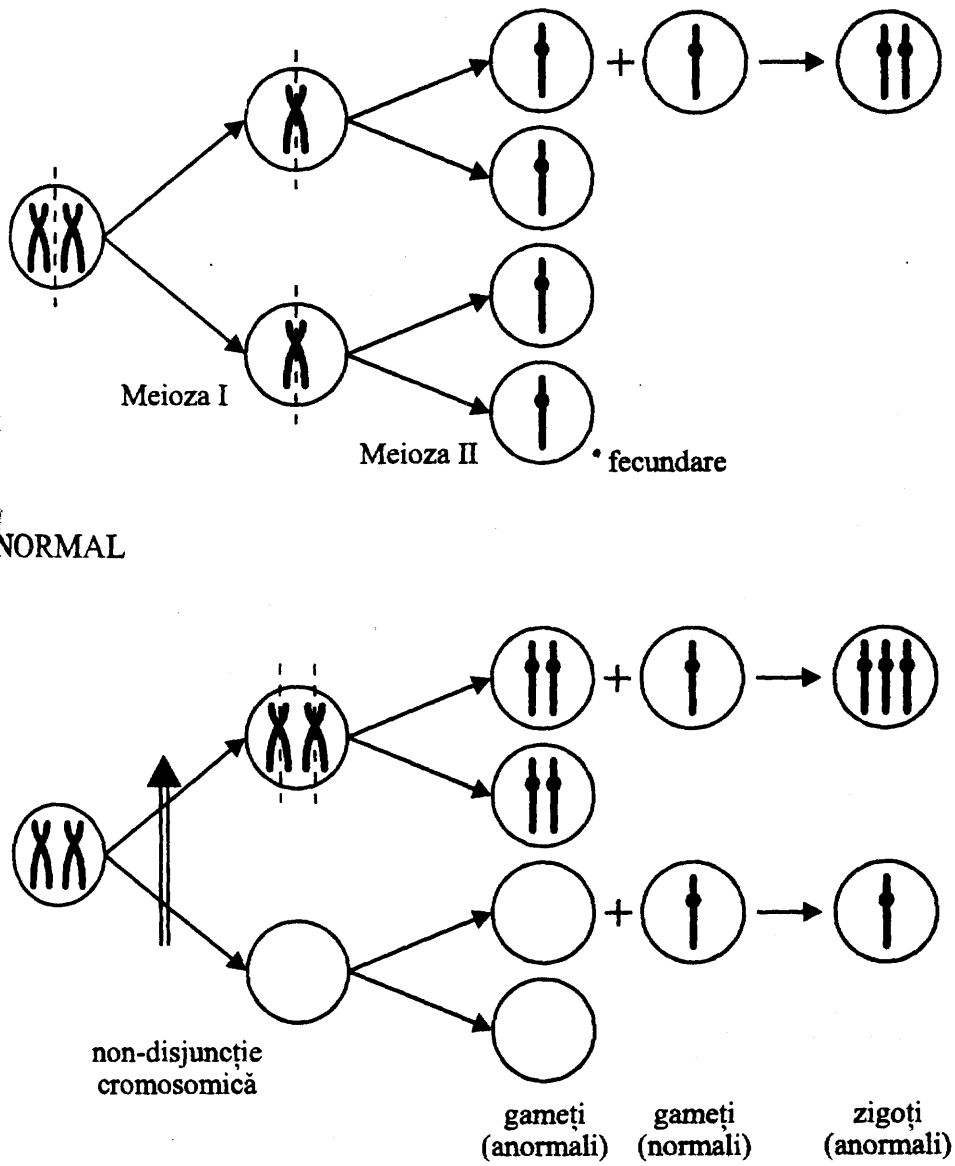


Fig. 14a — Erori ale distribuției materialului genetic (cromosomi) în meioza I (după Covic, 1981)

Non-disjuncția poate avea loc în etapa primară a meiozei (meioza I), când cromosomii omologi din una sau mai multe perechi nu se separă, în timpul anafazei, pentru a se distribui egal celulelor- fiice; ei migrează împreună în una din acestea (Fig. 14a).

Accidentul poate surveni, însă, și în meioza secundară (meioza II). Acesta constă în ne-clivarea centromerului; cromatidele unui cromozom nu se separă ci se deplasează împreună (fig. 14b).

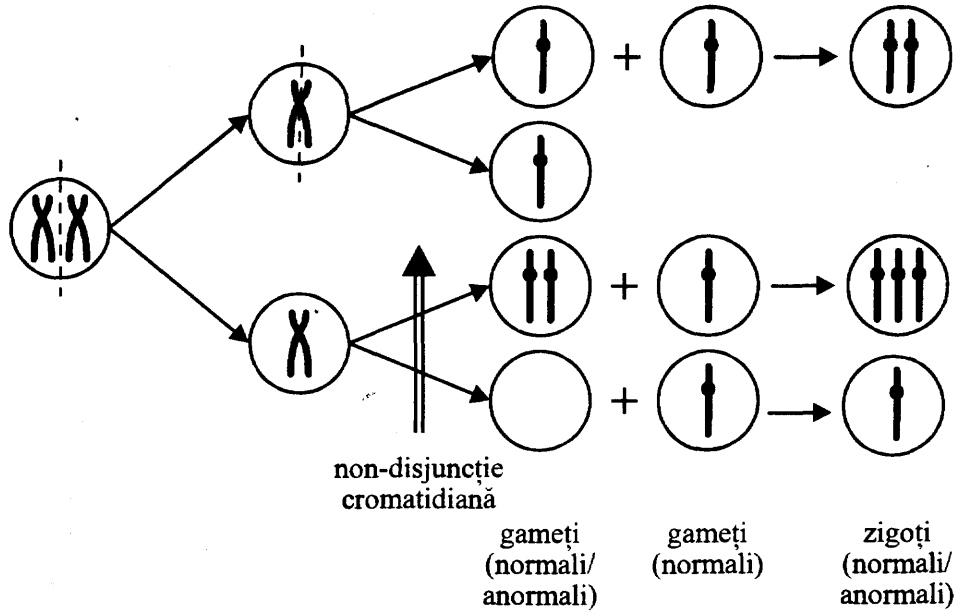


Fig. 14b — Erori ale distribuției materialului genetic (cromatide) în meioza II (după Covic, 1981)

Cu o frecvență redusă, non-disjuncția se poate produce în ambele etape (primară și secundară) ale aceluiași proces meiotic.

Întârzierea anafazică a unui cromosom sau cromatidă are loc în urma separării precoce a celor două elemente, urmată de întârzierea unuia la ecuatorul celulei și pierderea sa din nucleu, în momentul diviziunii.

Consecința erorilor de distribuție a materialului genetic, în meioză, constă în producerea de *gameți neechilibrați*, cu anomalii cromosomice numerice: unele

celule sexuale vor avea doi sau mai mulți cromosomi omologi suplimentari; din altele vor fi absenți cromosomi ai unor perechi de omologi.

> *Când fenomenul produs în etapa primei diviziuni meiotice implică cromosomii de sex, de pildă, rezultă gameți care conțin ambii gonosomi și gameți din care aceștia lipsesc. Când non-disjuncția are loc la nivelul diviziunii meiotice secundare, se obțin variante de gameți cu: XX, YY, Y, X și O, la bărbat; XX, X și O, la femeie.*

Zigoții rezultați din fuziunea (fecundarea) gameților anormali vor fi anormali (Fig. 14a, 14b și Tabel I).

Datorită particularităților gametogenezei la cele două sexe, posibilitatea ca un zigot anormal să reprezinte consecința unui accident de distribuție a materialului genetic survenit în ovogeneză este mai mare decât ar putea fi prin producerea acestuia în spermatogeneză.

Spermatozoid / Ovul	Meioza normală		Non-disjuncție meioza I		Non-disjuncție meioza II		
	X	Y	XY	O	XX	YY	O
Meioza normală X	XX	XY	XXY	XO	XXX	XYY	XO
Non-disjuncție XX	XXX	XXY	XXXY	XX	XXXX	XXYY	XX
în meioza I și II O	XO	YO	XY	OO	XX	YY	OO

Tabel I — Tipuri de anomalii gonosomale în zigoți, rezultate din fuziunea gameților normali și anormali (după Chu, 1964).

Procesul diviziunii meiotice (formarea gameților) este controlat genetic, având o desfășurare ordonată în timp și spațiu; el prezintă unele proprietăți prin care se diferențiază intersex.

2.2.2.1. Gametogeneza

Spermatogeneza (meioza la bărbat) debutează în perioada pubertății, prin influența hormonilor gonadotropi hipofizari. Din acest moment, procesul meiotic se desfășoară continuu; potențial, el se produce într-o perioadă îndelungată de timp (până la vârsta de 70 de ani sau chiar mai mult).

Celulele germinale (spermatogonii) *din tubii seminiferi ai testiculului se divid mitotic, devenind — unele —* spermatocite primare. *Acestea, după prima diviziune meiotică (primară) formează două* spermatocide secundare, *cu număr înjumătățit de cromosomi (dețin, fiecare, câte un set haploid: 23, X sau 23, Y). Prin diviziunea (meioza secundară) fiecăreia din ele, rezultă celule, de asemenea, cu număr haploid de cromosomi —* spermatide. *Acestea se transformă în* spermatozoizi *— gameți masculini maturi, apți de fecundare (Fig. 15).*

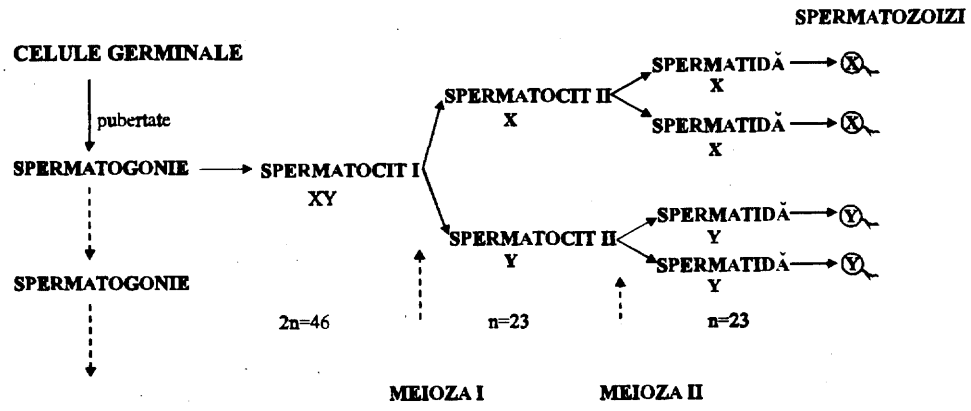


Fig. 15 — Etapele spermatogenezei

Spermatogonia va produce, deci, prin cele două diviziuni meiotice, patru spermatozoizi.

O populație spermatozoidală se formează,de regulă, în 61 zile (fiecare etapă a procesului fiind parcursă în aproximativ 16 zile).

Deosebirea între spermatozoizi este determinată de conținutul cromosomic al acestora; la finalul gametogenezei apar două tipuri de gameți masculini, în proporții egale, diferențiați genetic: spermatozoizi cu cromosom de sex X (50%) și spermatozoizi cu cromosom de sex Y (50%). Participarea lor în procesul fecundării va stabili, diferențiat, configurația cromosomală a zigotului.

Meioza la bărbat este un proces intens, deoarece asigură formarea unui număr imens de celule gametice.

Desfășurarea ritmică și regulată a procesului meiotic conferă siguranță distribuției cromosomilor; este *redus, astfel, riscul de amplificare a frecvenței erorilor cromosomale*, în relație cu creșterea vârstei tatălui.

În schimb, datorită particularităților spermatogenezei (intensitate accentuată, ritmicitate), există riscul de *reproducere*, în proporții nelimitate, a altor tipuri de defecte genetice (de pildă, mutații genice); se poate lua în considerație inclusiv riscul apariției celulelor deținătoare a mutației odată cu înaintarea în vârstă a genitorului patern.

Ovogeneza (meioza la femeie), deși parcurge trepte de evoluție celulară similare sexului opus, se particularizează prin programul desfășurării procesului.

> *Prima diviziune meiotică (ovogoniile se transformă în ovocite primare) debutează foarte precoce (luna a treia a vieții intrauterine). Diviziunea se întrerupe în acest stadiu; "faza de așteptare" se prelungește până la ovulație.*
>
> *După pubertate, meioza continuă. Sub acțiunea hormonului foliculo-stimulant hipofizar (FSH), în fiecare lună se maturează un ovocit. Celulele care rezultă din diviziune (ovocit secundar și globul polar), cu dimensiuni inegale, sunt haploide. După a doua diviziune meiotică, iau naștere ovulul și al doilea globul polar, de asemenea disproporționate ca dimensiune.*
>
> *La femeie, prin meioză, dintr-un ovocit primar rezultă o singură celulă sexuală matură (ovulul); ea posedă 23 cromosomi: 22 autosomi și un cromosom X. Doar aceasta poate fi fecundată, globulele polare fiind nefuncționale.*

Gametogeneza la femeie este, deci, discontinuă.

Procesul de formare a gametului feminin este puțin intens; în cursul întregii vieți reproductive se maturează doar 300-400 ovocite (care au așteptat "momentul" cel puțin 12-13 ani și cel mult 50 ani).

Ovogeneza nu este ferită de accidente. Odată cu creșterea vârstei biologice a femeii, este posibil a se produce, *mai frecvent, "erori" de distribuție a materialului genetic* implicat în diviziunea meiotică. În urma acestor evenimente, rezultă gameți anormali (cu modificări ale numărului cromosomilor), contributori la apariția zigoților anormali. În continuare, organismul care se dezvoltă din ou va exprima consecințele situației biologice existente.

Accidentele genetice (cromosomale) care pot surveni sunt în legătură cu particularitățile gametogenezei feminine: discontinuitate, intervenție (nefavorabilă) stimulatorie externă, continuare tardivă a meiozei (ovocitele au "vârsta femeii") ș.a.

În intervalul de timp parcurs până la ovulație, ovocitele sunt supuse unui proces de "îmbătrânire" și, totodată, expuse unor posibile influențe externe (iradiere, infecții, compuși chimici), care pot reduce eficiența operațională a meiozei.

2.2.3. Fecundarea

Prin fecundare se înțelege fuziunea a doi gameți, proveniți de la persoane de sexe diferite. Unirea spermatozoidului ("de la tată") și ovulului ("de la mamă") au ca rezultat zigotul (celula *ou*).

La specia umană, fecundația este monospermică.
În procesul fecundației se produc evenimente genetice semnificative.

Prin combinarea gameților (haploizi, n=23), se *reface numărul diploid* de cromosomi, caracteristic speciei (la om, 2n = 46); toate celulele somatice, provenite din diviziuni mitotice, vor avea perechi de cromosomi omologi (unul de origine maternă, altul de origine paternă).

Prin constituirea, în zigot, a cuplului de cromosomi ai sexului, se *stabilește sexul genetic* al viitorului organism. "Asocierea" celor doi gonosomi, proveniți din gameți este întâmplătoare: spermatozoidul (cu X sau Y) fecundează ovulul (cu X), rezultând sexul genetic XX sau XY (Fig. 16).

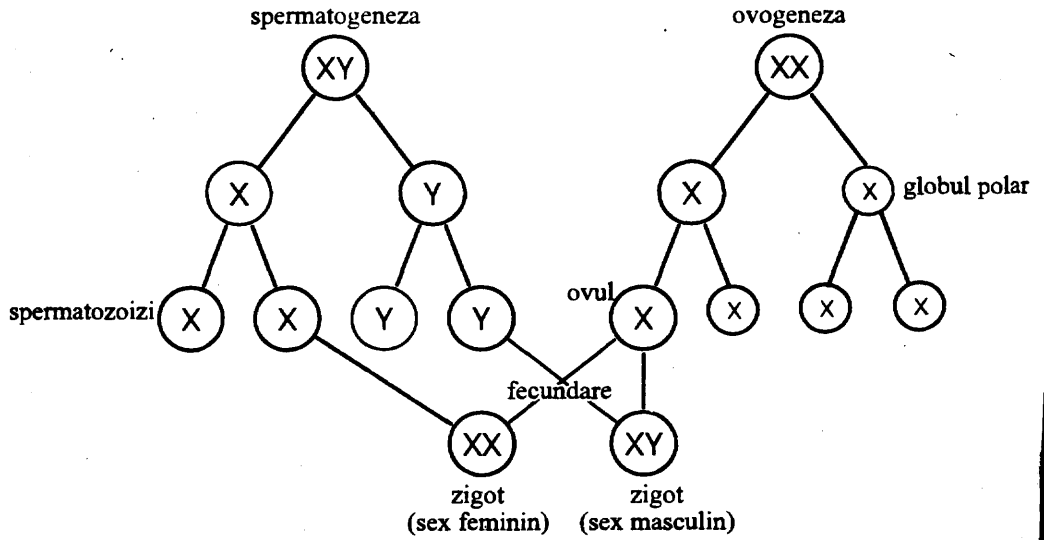


Fig. 16 — Schema formării sexului genetic

Deoarece există în proporție egală două categorii de spermatozoizi, diferențiati după tipul cromosomului sexual, raportul între sexe este în jur de 1:1.

Se constată, totuși, o predominanță a zigoților de sex masculin. Fetușii cu complement gonosomal XY dispar, însă, mai frecvent prenatal. Diferența între fete și băieți apare diminuată la naștere și nu este sesizată la pubertate. Mai tardiv, din a treia decadă a vieții, proporția între sexe se modifică în favoarea celui feminin.

Ca urmare a fenomenelor genetice (recombinare intra- și intercromosomală), produse în meioza parentală, se *realizează premisele individualității genetice* a organismului care va rezulta; în momentul formării zigotului, se organizează o structură genetică proprie, unică (total diferită de a părinților), constantă. În plus, unirea a doi gameți diferiți, proveniți de la parteneri de cuplu neînrudiți amplifică șasele unicității individului (descendent).

CAPITOLUL III

SUPORTUL FUNDAMENTAL AL CARACTERELOR

3.1. ADN - DEȚINĂTORUL INFORMAȚIEI EREDITARE

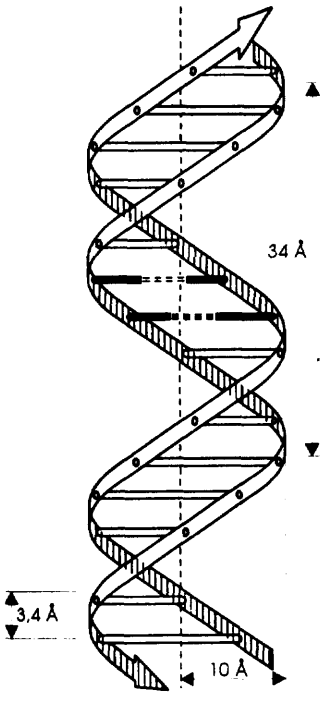
Dintre constituenții celulari, acizii nucleici posedă proprietăți fizice, chimice și bio-specifice prin care se exprimă calitatea de purtători ai informației genetice. Acizii nucleici se află la baza funcțiilor biologice de ereditate și variabilitate. Ei sunt reprezentați prin acidul dezoxiribonucleic (ADN) și acizii ribonucleici (ARN).

ADN reprezintă suportul material al eredității, la nivel molecular. El *deține* informația ereditară, *o exprimă* sub forma caracterelor biochimice, morfologice sau funcționale și *o conservă* în succesiunea generațiilor de celule și organisme.

Aproape toate caracterele genetice ale unui individ au ca suport esențial informația ereditară codificată în structura acizilor nucleici. Caracterul — morfologic, funcțional, psihic — reprezintă "finalul" din seria de etape biochimice desfășurate pe baza unui program stabilit, onto- și filogenetic.

În ultimă instanță, la baza caracterelor stau diferite proteine (de structură sau cu rol catalitic — enzime). Informația ereditară conținută în ADN se exprimă prin sinteza unor proteine specifice.

> *Acizii nucleici apar ca molecule cu grad înalt de polimerizare, unitatea de structură fiind* n u c l e o t i d u l — *(N-dR-P). Structura acizilor nucleici este ordonată. Prin analize fizico-chimice, Watson și Crick (1953) au elaborat modelul configurației spațiale a ADN, demonstrând că acesta este format din două lanțuri polinucleotidice legate prin punți de hidrogen între bazele azotate complementare* (Fig. 17).



Macromolecula de acid dezoxiribonucleic are o alcătuire complexă, exprimată prin:

— structura primară — rezultat al procesului de polimerizare și ordonare a patru tipuri de nucleotide, într-un lanț polinucleotidic monocatenar — (N-dR-P)n. Secvența (succesiunea) nucleotidelor în lungul moleculei de ADN semnifică informația ereditară codificată. Ea va determina așezarea specifică a aminoacizilor în molecula proteică;

— structura secundară — reprezentată prin configurația dublu-catenară; lanțurile polinucleotidice monocatenare se leagă, câte două, după reguli de complementaritate. Acest tip de structură asigură realizarea funcțiilor ADN.

— structură terțiară — exprimată prin dispoziția spațială specifică a macromoleculei de ADN în celulă.

Fig. 17 - Modelul structurii bicatenare a moleculului de ADN

Acidul dezoxiribonucleic este o componentă principală a cromosomului. La eucariote (plante,animale), aproape întreaga cantitate de ADN celular (95-97%) se află localizată în cromatină și cromosomi.

Cromatina este alcătuită dintr-un ansamblu complex de ADN, proteine și cantități reduse de ARN. Ea constituie forma sub care se prezintă materialul genetic nuclear între două diviziuni ale celulei (în interfază).

La începutul diviziunii mitotice, cromatina se "transformă" în cromosomi. Cele două "structuri" sunt, deci, modalități particulare de organizare morfofuncțională a materialului genetic, în faze distincte ale ciclului celular: cromatina se "condensează", la începutul profazei, în cromosomi și aceștia se "despiralizează", la sfârșitul telofazei, formând cromatina.

CROMATINA $\underset{\text{telofaza}}{\overset{\text{profaza}}{\rightleftharpoons}}$ CROMOSOMI

3.1.1. Codul genetic

Între succesiunea nucleotidelor din macromolecula de ADN și dispunerea secvențială a aminoacizilor în molecula polipeptidică există o corespondență strictă ("colinearitate"); molecula de ADN deține "mesajul" care determină ordonarea elementelor componente (aminoacizi) în lanțul proteic.

Informația genetică este stocată, deci, în moleculele de acizi nucleici sub formă de *cod*; acesta este "stabilit" de ordinea nucleotidelor în cadrul structurii primare a ADN.

Codul genetic reprezintă, astfel, un sistem biochimic care instituie o relație între acizii nucleici și proteine (Fig. 18).

Unitatea de codificare a informației genetice este reprezentată de *codon* — un ansamblu de trei nucleotide, din constituția ADN, care specifică un aminoacid din structura proteinelor.

Codul genetic se prezintă, astfel, ca "un ansamblu de codoni".

Cei 20 de aminoacizi esențiali din structura proteinelor sunt codificați de 61 codoni; alți 3 codoni, așa numiți "fără sens" ("stop", "terminator"), nu corespund vreunui aminoacid.

Proprietățile codului genetic sunt următoarele:

— codonii nu sunt suprapuși — deoarece aceștia nu au nucleotide comune;

— codonii sunt adiacenți — adică fără spații între ei, neseparați prin nucleotide;

— este degenerat — deoarece un aminoacid poate fi codificat de mai multe triplete de nucleotide;

— este lipsit de ambiguitate — deoarece unui codon nu-i corespunde decât un singur aminoacid, totdeauna același;

— este universal — deoarece același codon specifică același aminoacid la toate organismele vii;

— "citirea" mesajului genetic se face într-un singur sens.

Caracteristicile prezentate explică numeroase aspecte privind funcționalitatea codului genetic: mecanismul de apariție a mutațiilor genice; absența consecințelor fenotipice în cazul unor modificări la nivel genic; unitatea genetică a lumii vii ș.a.

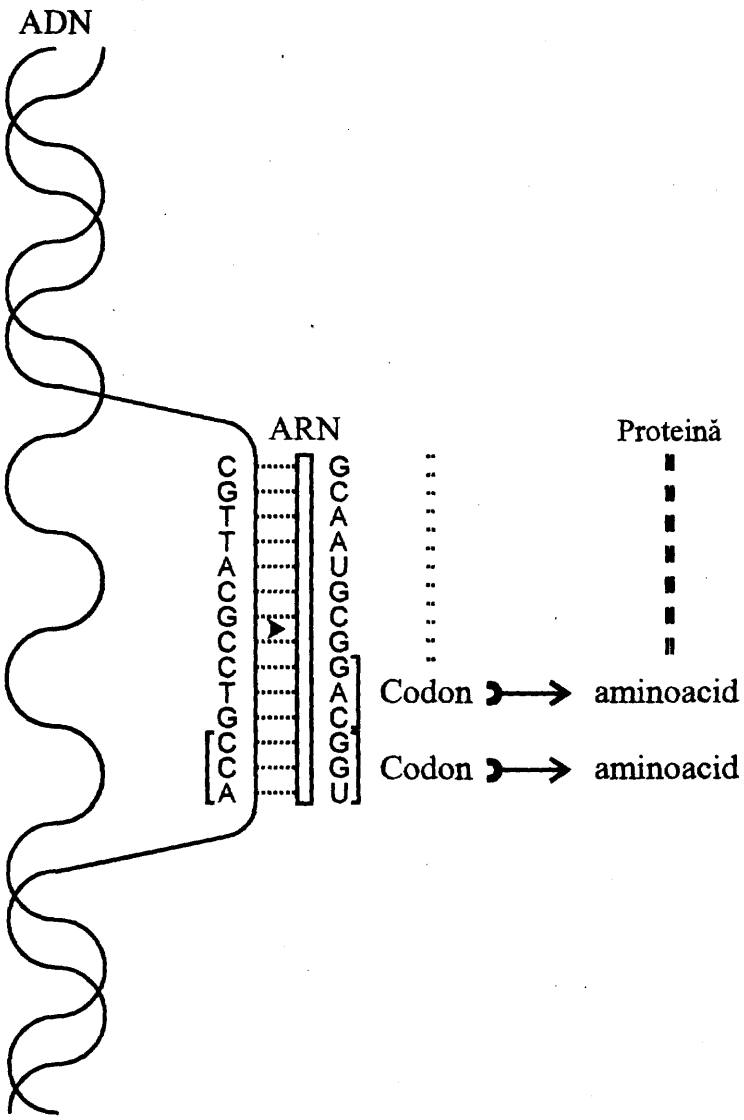


Fig. 18 - Schema sistemului informațional pentru proteine (alcătuită după Robert, 1983)

3.2. GENA

× 3.2.1. Definire. Caracteristici în raport cu cromosomul

Pentru a explica "determinismul" unor caractere fenotipice ereditare și modul de transmitere a acestora în descendență, Gr. Mendel (1865) a presupus existența unor structuri genetice elementare — "factori ereditari".

Sutton (1903), pe baza cunoștințelor acumulate până la acea dată, afirmă că factorii ereditari sunt părți din cromosom, recunoscându-li-se prin aceasta conținutul concret, material.

Noțiunea de g e n ă a fost introdusă de către Johannsen (1909).

Descoperirile astfel realizate, sunt reconfirmate și utilizate ca suport pentru elaborarea "teoriei cromosomice a eredității " (dezvoltată de Th. Morgan și colaboratorii săi, 1910-1925). Morgan definește gena ca unitate de funcție, recombinare și mutație.

În concepția clasică, **gena** reprezintă un segment cromosomic precis delimitat, continuu și indivizibil, care determină un caracter fenotipic. Gena reprezintă, deci, unitatea de structură genetică.

Prin perfecționarea metodelor specifice de cercetare, s-a putut preciza, totodată, locul și rolul genei ca unitate "funcțională" în mecanismul eredității.

În concepția contemporană, gena poate fi definită ca un "segment polinucleotidic" al moleculei de ADN, care deține, sub formă codificată, informația genetică necesară sintezei unui polipeptid (proteină), cu structură și funcție specifice.

Ca segmente de ADN, genele reprezintă, deci, edificii materiale localizate în cromosomi.

Fiecare cromosom deține un număr foarte mare de gene (până la câteva mii). Ordinea și dispoziția acestora sunt particulare cromosomului.

Numărul total al genelor este, în acest moment, dificil de precizat. Se apreciază, totuși, că genomul uman ar include aproximativ 50.000 gene diferite într-un set haploid; deci, în total, 100.000 gene, ca echipament genetic al celulei somatice.

S-a stabilit că fiecare genă ocupă o anumită poziție *(locus)*, strict determinată, în cromosom, irepetabilă în genotip. În cromosomi omologi, genele care determină același caracter fenotipic ocupă poziții corespondente (identice); ele au aceeași dimensiune.

Genele situate pe același locus, în perechea de cromosomi omologi, au fost numite *alele* sau gene omologe (Fig. 19).

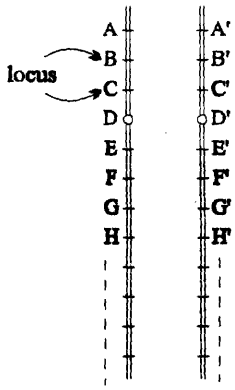


Fig. 19 - Cromosomi omologi. Genele pereche A și A', B și B' ....sunt alele

În cadrul complementului diploid, doi câte doi cromosomi sunt asemănători — unul fiind de proveniență maternă și altul de proveniență paternă. Aceștia poartă aceleași gene; fiecare genă este, deci, dublu reprezentată.

Cel puțin două gene din genotipul organismului eucariot controlează a c e l a ș i c a r a c t e r. *Astfel, starea diploidă a organismelor implică existența locilor omologi și a genelor alele.*

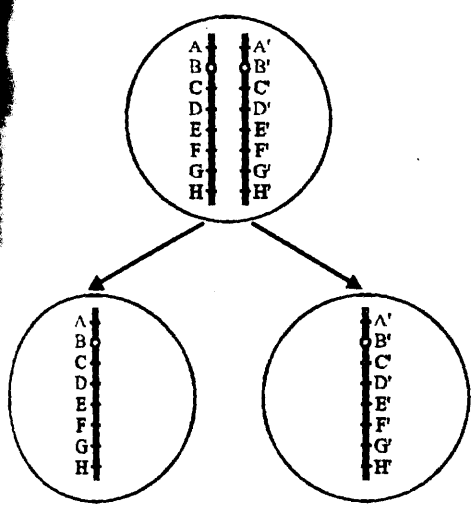


Fig. 20 - Disjuncția cromosomilor (anafază,meiozal) și transmiterea "înlănțuită" a genelor nealele

Alelele sunt variantele sub care se găsește gena pe un locus dat; reprezintă formele alternative, contrastante ale genei. Aceasta explică exprimarea fenotipică "nuanțată" a aceluiași caracter.

*Diferitele forme alelice au apărut ca rezultat al unor procese care au transformat gena inițială (normală, de tip "sălbatic") într-o versiune nouă, care ocupă același locus într-un cromosom, influențând același caracter. De pildă, gena **A** prezentă pe un locus poate avea în cromosomul omolog, pe locusul corespondent, gena **A** sau **a**. Pe un locus se pot găsi, într-o populație, mai multe alele, uneori zeci.*

Genele (diferite, nealele) dispuse "una după alta" în cromosom, manifestă tendința de a se transmite înlănțuite (*linkage*), odată cu cromosomul respectiv; în momentul diviziunii, ele se deplasează împreună, din celula inițială în celulele-fiice (Fig. 20).

3.2.2. Relații interalelice

Exprimarea fenotipică a unui caracter ereditar constituie un rezultat al relațiilor existente între gene: alele, nealele; între acestea și mediu.

Genele situate pe același locus, în perechea de cromosomi omologi, pot fi identice sau diferite: omologa genei ***A*** poate fi, cum s-a evocat mai sus, o genă ***A*** sau o genă ***a***. Se spune că un individ este *homozigot* pentru gena dată atunci când cuplul alelic care determină un caracter este alcătuit din gene identice (***AA*** sau ***aa***); în cazul în care cele două poziții corespondente sunt ocupate de alele diferite (***Aa***), individul este *heterozigot* (Fig. 21).

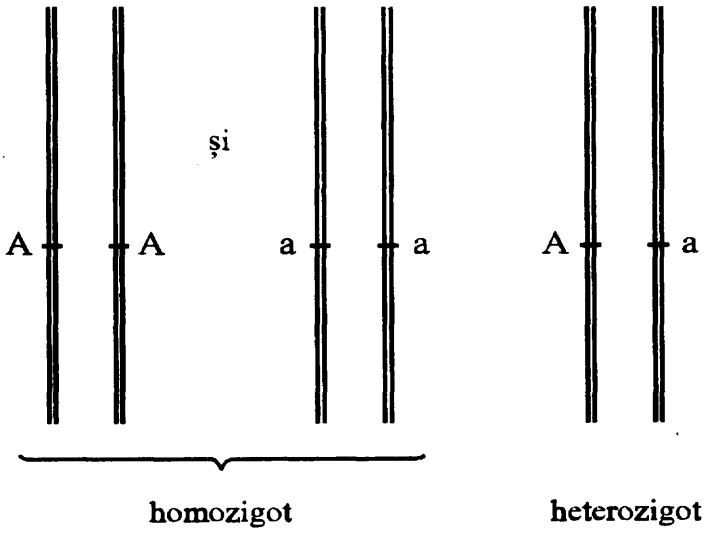


Fig. 21 - Cupluri de gene omologe

În cadrul cuplurilor alelice se stabilesc relații de dominanță, recesivitate, codominanță etc.

În stare heterozigotă (**Aa**), de pildă, exprimarea genelor depinde de relația "de forță" care apare între alele. Manifestarea fenotipică *doar* a genei **A** face ca

ea — și caracterul care îl determină — să fie considerate *dominante*. Aceasta înseamnă, în situația expusă, că numai o alelă se exprimă prin caracter.

Gena care se manifestă fenotipic când se află atât în stare homozigotă (**AA**) cât și în stare heterozigotă (**Aa**) este dominantă; perechea sa rămâne fără efect aparent ("mascată") și se numește *recesivă*. Factorul ereditar recesiv nu se manifestă fenotipic decât în stare homozigotă (**aa**), adică atunci când el se află prezent pe ambii cromosomi omologi.

Se poate spune, deci, că alela ***A*** este dominantă față de alela ***a*** sau, deopotrivă, alela ***a*** este recesivă față de alela ***A***.

Uneori, în stare heterozigotă, se exprimă fenotipic, în mod egal, ambele alele; acestea sunt *codominante* (exemplu: genele ***A*** și ***B*** — în sistemul sanguin ABO — care în cuplu se manifestă concomitent, producând fenotipul (grupa) AB.

Caracterele de dominanță și recesivitate sunt manifeste, în special, la nivel fenotipic, unde acestea capătă un conținut concret, ca rezultat al acțiunii genelor. La nivel molecular, distincția între gene, conform capacității lor de exprimare, este neevidențiabilă.

> *Prin convenție, se utilizează majuscule pentru specificarea genei dominante (de pildă, **A**), gena recesivă fiind înscrisă cu literă mică (de pildă, **a**).*
>
> *În legătură cu cele exprimate, în populație se pot constitui, astfel, trei categorii de genotipuri (ale unui caracter): **AA, Aa** și **aa**.*

3.2.3. Relații genă-caracter

Numeroase caractere umane — normale și patologice — sunt controlate, fiecare, de o pereche de gene alele ("o genă → un caracter"); exprimarea fenotipică a caracterului, aflată sub acțiunea unei "singure" gene (monofactorialitate), este cunoscută sub denumirea de ***monogenie***. În acest tip de relație, unei perechi de gene îi corespunde *un* efect fenotipic precis.

În general, raporturile gene-caractere la organismele superioare sunt mult mai complexe. Pentru explicarea și interpretarea acestora se iau în considerație alte tipuri de interacțiuni și mecanisme genetice.

Poligenia reprezintă fenomenul prin care un caracter se exprimă ca rezultat al acțiunii cumulative a genelor — dintr-un ansamblu genic — situate pe loci în cromosomi diferiți (Fig. 22a).

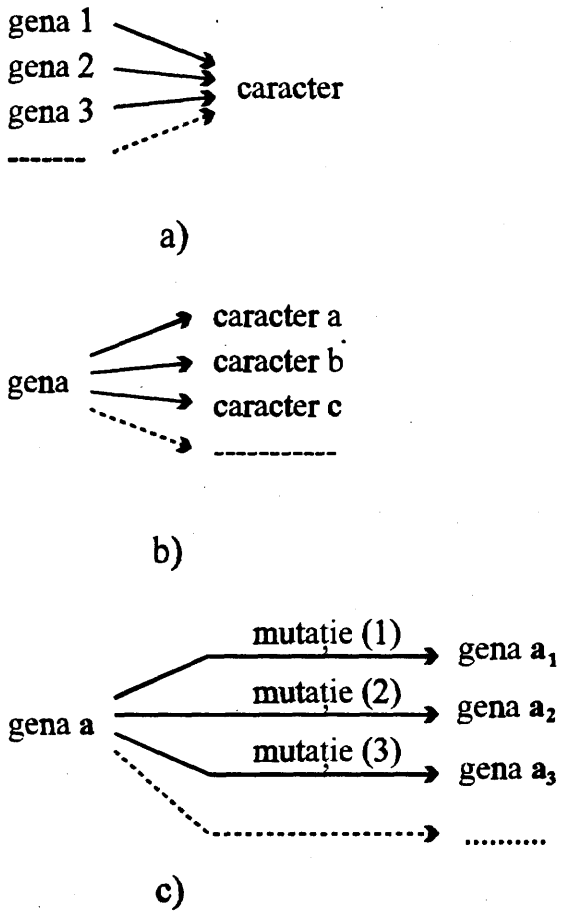


Fig. 22 - Scheme ale relației genă-caracter: a - poligenie; b - pleiotropie; c - polialelie

Caracterele cu determinism poligenic au, de regulă, exprimări fenotipice variate sub aspect valoric, "cantitativ" (vezi și cap.4.2.). Poligenia asigură, deci, expresivitatea diferită a manifestării aceluiași caracter.

Pleiotropia semnifică situația în care gena unică apare răspunzătoare de exprimarea mai multor caractere distincte, aparent independente, ale organismului; o genă are, deci, efecte multiple (Fig. 22b).

Aceasta, deoarece o modificare produsă în structura unui compus activ (proteina "primară" contributor morfogenetic), condiționat de genă, poate avea consecințe diferențiate, în cursul dezvoltării embrio-fetale.

De pildă, simptome și semne clinice variate care însoțesc o boală genetică; în sindromul Rubinstein-Taybi, determinat de o singură genă mutantă, se găsesc asociate malformații somatice multiple — aspect în paletă a falangei terminale la police și haluce, fontanela lărgită, microcefalie, anomalii oculare diverse ș.a. — deficit mental.

Polialelia reprezintă fenomenul în care, urmare a mutațiilor diferite suferite de gena inițială ("sălbatică"), același locus poate fi ocupat de mai mult decât două tipuri de alele. În acest caz, se vorbește de *alele multiple* (polialelism) (Fig. 22c).

În orice populație există un număr variabil de gene alele. Prin polimorfismul alelic se asigură o diversitate a exprimărilor fenotipice pentru același caracter; se creează condiții ale variabilității umane în populație.

*Fenomenul este ilustrat prin numeroase exemple; cel mai concludent, în biologia umană: seria de gene alele — **A1, A2, B** și **O**, care corespund unui locus — din sistemul grupal sanguin ABO.*

3.2.4. Însușiri ale genelor

Deseori, se constată o diversitate, mai mult sau puțin pronunțată, a expresiei fenotipice a genelor. Acest aspect poate constitui obiectul unor considerații legate de activitatea genei și efectele sale asupra organismului. În context, se discută despre:

penetranța genei — prin aceasta înțelegându-se frecvența cu care se exprimă fenotipic o genă dominantă sau combinații de gene, în raport cu numărul total de purtători ai acestora; cu alte cuvinte, frecvența cu care gena determină un efect detectabil la heterozigoți (***An***).

"**n**" — în această situație, reprezintă forma contrastantă a genei ***A***, adică recesivă și "normală".

Se spune că penetranța este c o m p l e t ă *atunci când o genă dominantă (mutantă) se manifestă fenotipic în cuplu homozigot (**AA**) și, deopotrivă, heterozigot (**An**), în condiții de mediu asemănătoare. Unele gene se exprimă, deci, constant fenotipic; acestea sunt gene penetrante.*

Uneori, gena (anormală) dominantă deținută de un individ nu se manifestă fenotipic; în general, deci, exprimarea acesteia la indivizii unei populații/familii este inconstantă. Această situație este expresia unei penetranțe i n c o m p l e t e *a caracterului.*

Penetranța este un fenomen de tip "totul sau nimic" — gena mutantă se manifestă sau nu.

Penetranța trebuie înțeleasă ca o noțiune cu semnificație cantitativă.

Odată ce gena deține proprietatea de a fi penetrantă, va manifesta, frecvent, variațiuni în exprimarea sa fenotipică. De pildă, sub influența condițiilor diferite de mediu, efectele produse de genă pot avea un grad accentuat de intensitate la unii indivizi, în timp ce la alții răspunsurile pot fi fruste. Mediul exercită, deci, un "control", nu doar asupra frecvenței indivizilor la care efectele unei anumite gene sunt vizibile ci și asupra intensității de exprimare fenotipică a genei.

— **expresivitatea genetică** — ca semnificare a gradului manifestării fenotipice a unui caracter determinat genetic; referința se face la manifestările variate ale unei gene date, constatate în aceeași familie sau între familii diferite. Aceasta elimină "stereotipia" formei de exprimare a genei.

De pildă, pentru unele tulburări cu substrat genetic, în care gena are efecte multiple, somatice și psihice (exemplu: boala Recklinghausen, sindromul Bardet Lawrence-Moon-Biedl *și altele), se pot recunoaște forme complete, parțiale sau fruste ale simptomatologiei, la membrii afectați din aceeași familie.*

O situație particulară de expresivitate este dovedită prin vârsta de manifestare a unei stări. Coreea Huntington *este o boală genetică a cărui tablou simptomatic se caracterizează prin: deteriorare progresivă a capacității intelectuale, modificări ale personalității, mișcări involuntare pe fond neurologic. Afecțiunea poate debuta între limite largi de vârstă (15-60 ani). De aceea, în aprecierea stării de sănătate sau a riscului de a fi bolnav, se va acorda considerație inclusiv acestui factor.*

În general, expresivitatea apare ca un fenomen condiționat de raportul existent între gene alele (dominantă și recesivă), influențele exercitate de gene nealele asupra unei gene date, cadrul poligenic sau polialelic în determinismul caracterului, interferențele între funcționalitatea genei și factori exogeni.

Expresivitatea manifestării unor caractere controlate genetic poate fi corelată, uneori, cu condițiile endogene individuale: vârstă, sex (pentru caractere particulare acestuia), disfuncții organice (endocrine).

Pare dificil, uneori, a face distincție între situații, ca reprezentări ale penetranței și expresivității. Absența unui caracter (anomalie), la un individ heterozigot (***An***), exprimă lipsa de penetranță a genei dominante; identificarea semnelor fenotipice determinate de acțiunea genei atestă expresivitatea variabilă a acesteia. Dar ne-penetranța unor gene semnifică 0% expresivitate.

Expresivitatea, asemănător penetranței incomplete, reprezintă o modificare de ordin cantitativ în manifestarea unei gene dominante.

CAPITOLUL IV

EREDITATEA CARACTERELOR UMANE

Un fenomen de mult timp observat — transmiterea caracterelor în descendență — a cunoscut interpretări diferite.

Prin experiement, dar și cu intuiție genială, Gregor Mendel (1865) a statuat că diferitele caractere (ereditare) ale unui organism dat sunt determinate de factori de natură materială, care se moștenesc; în esență, caracterul este condiționat de o pereche de "factori" — care în momentul formării gameților se separă, distribuindu-se fiecare în celulele sexuale.

La urmași nu se produce nici un "amestec" al caracterelor parentale.

Pe baza observațiilor proprii, Mendel formulează legile elementare ale geneticii.

Datele acumulate în perioada care a urmat, cu deosebire în secolul XX, au demonstrat aplicabilitatea principiilor sale, privind fenomenul eredității, la toate organismele vii, inclusiv om. Numeroase caractere umane, normale sau anormale, se transmit conform regulilor stabilite de acesta.

4.1. TRANSMITEREA MONOGENICĂ

4.1.1. *Legile lui Mendel*

În urma studierii și interpretării rezultatelor obținute din încrucișarea și hibridarea organismelor care se deosebesc prin unul, două sau mai multe caractere, Gr. Mendel a ajuns la presupunerea că fiecare dintre ele este determinat de o pereche de factori ereditari.

Legile stabilite de "părintele geneticii" au valoare de universalitate, în lumea vie, transmiterea unor caractere determinate de un cuplu de gene alele realizându-se în concordanță cu acestea.

Legea segregării (a disjuncției caracterelor parentale, a purității gameților) *este demonstrată prin încrucișări între indivizi care se deosebesc printr-un singur caracter (monohibridare). Descendenții primei generații au fenotipuri identice, sunt uniformi. Aceasta, deoareace genele părinților — "puri" din punct de vedere genetic (homozigoți: **A/A** și **a/a**) — au segregat; gameții dețin, deci, câte un singur "factor ereditar".*

*Fecundarea determină "asocierea" factorilor într-un cuplu alelic heterozigot (**A/a**), identic la toți hibrizii rezultați.*

*La indivizii heterozigoți apare doar unul din caractere, asemănător cu al unui părinte; se manifestă, deci, doar una din gene (**A**),* dominantă, *față de alela ei,* recesivă *(**a**).*

Principiul uniformității hibrizilor în prima generație (F1), exprimă, într-o anumită accepțiune, conținutul primei legi a lui Mendel.

Încrucișarea hibrizilor rezultați în generația F1 a permis observarea apariției (în generația F2) unor indivizi asemănători celor din care provin — deci și unuia dintre parentali (dominant) — dar și altora — cu fenotip similar celuilalt parental (recesiv), care nu s-a exprimat în prima generație filială; primii sunt în proporție de 75%, ceilalți de 25%.

Aceasta înseamnă că factorii ereditari (genele) care determină caracterele își mențin identitatea — chiar dacă nu se manifestă fenotipic în F1.

*S-a demonstrat (retroîncrucișare) că, din punct de vedere genotipic, sunt trei categorii de descendenți: homozigoți **A/A** (dominanți), 25%; heterozigoți **A/a**, 50%; homozigoți **a/a** (recesivi), 25%. La heterozigoți (**A/a**) se manifestă, de asemenea, caracterul dominant.*

*Există, deci, deosebiri între structura genetică a organismelor și caracterele manifeste. Raportul genotipic de segregare este 1:2:1; el corespunde unui raport fenotipic — între caractere dominante și recesive — de 3:1 (deoarece caracterul dominant este exprimat atât în stare homozigotă (**A/A**) cât și heterozigotă (**A/a**)).*

Factorul ereditar dominant nu se "amestecă", deci, cu factorul ereditar recesiv; aceștia coexistă în genotipul hibrid, se alătură, fără a se contopi.

Factorul dominant nu permite, doar, exprimarea fenotipică a factorului recesiv. (Acest lucru este dovedit prin reapariția celui de-al doilea în generația F2).

Fenomenele sunt exprimate prin legea segregării (a doua)*: orice individ primește, în mod egal, factori ereditari, de la ambii părinți; această "zestre" genetică individuală se separă (segregare, disjuncție), în procesul formării propriilor gameți, fiind transmisă acestora, în mod egal; gameții vor conține câte o genă (pentru un caracter), fiind "puri" din punct de vedere genetic.*

Analizarea modului de transmitere în cadrul încrucișării unor organisme care se deosebesc prin două perechi de caractere, a creat condițiile postulării legii asortării independente *(legea liberei combinații a factorilor ereditari). Fenotipurile și genotipurile rezultate din combinarea organismelor parentale cu aceste însușiri reprezintă consecințele segregării și asortării independente, întâmplătoare, în gameți, a genelor provenite din cele două perechi alelice. Fenomenul este posibil să se petreacă datorită combinării independente a cromosomilor din perechile de omologi, în anafaza meiozei primare.*

Se confirmă, astfel, că genele implicate sunt situate pe cromosomi diferiți, independente una de alta, neînlănțuite.

Prin aceasta, se explică de ce ereditatea unui caracter nu apare influențată de ereditatea altui caracter, acestea transmițându-se independent unul de altul.

Legea a fost verificată matematic în studiul genetic al populațiilor (de către Hardy-Weinberg).

4.1.2. Trăsături principale ale caracterelor ereditare umane[1]

Natura ereditară a unui caracter este dovedită de:
— transmitere în succesiunea generațiilor;
— distribuție familială (prezent la mai mulți membri în familie);
— prezent la naștere (congenital);
— concordanță la gemeni a căror patrimoniu ereditar este identic (monozigoți);
— frecvență particulară în populație;
— apariție spontană;
— posibilitate de verificare experimentală ș.a.

Fiecare particularitate, singulară, nu este suficientă însă pentru a atesta esența caracterului. Analiza a cât mai multe dintre condițiile enunțate reprezintă o necesitate, pentru confirmarea acestui fapt.

*

Cum s-a exprimat, reapariția unui caracter în succesiunea genealogică constituie un argument de bază, aparent decisiv, pentru afirmarea naturii sale ereditare. Pentru a urmări transmiterea caracterelor normale sau patologice în descendență se realizează o *anchetă familială.*

Stabilirea modului de moștenire și, deci, recunoașterea tipului caracterului — dominant sau recesiv — devin realizabile doar prin studiul generațiilor. Transmiterea depinde de localizarea genelor implicate — pe autosomi sau pe gonosomi — precum și de posibilele condiții modificatoare.

4.1.3. Ancheta familială

Transmiterea, precum și distribuția în rudenie a caracterului pot fi apreciate după realizarea exercițiilor specifice la nivel familial. Acest demers implică mai multe secvențe operaționale:
— investigarea membrilor familiei;
— realizarea arborelui genealogic;
— stabilirea modului de transmitere a caracterului în cauză.

[1] După Covic

• *Investigarea familiei*

În anchetă sunt luați în evidență toți membrii familiei (sau un număr cât mai mare dintre aceștia), aparținând la cel puțin două sau trei generații. Cazul "inițial", care antrenează o asemenea întreprindere, este cunoscut sub denumirea de *caz primar* (principal, princeps, proband, propozitus).

> *Într-una din situații, "acesta", care este deținătorul unei particularități somatice, anomalie organică sau alt tip de tulburare (psihică, de pildă), intenționează să afle dacă există posibilitatea reală a manifestării caracterului (afecțiunii) la urmași. Alteori, solicitarea provine de la o persoană sănătoasă, dar care are rude afectate; ea dorește să afle riscul propriu de a manifesta, ulterior, tulburarea, sau pentru descendența sa. Declanșarea anchetei poate fi provocată,de asemenea, de părinții unui copil afectat, în viață sau decedat; ei se interesează în legătură cu riscul de repetare a evenimentului, la următorii progeni. Probandul poate fi descoperit, uneori, întâmplător etc.*

Cazurile familiale, identificate ca purtătoare ale caracterului (anomaliei) interesat sunt considerate *secundare.*

Investigația se extinde asupra persoanelor apropiate biologic ("rude de sânge"), care constituie: linia ascendentă a cazului primar (părinți, bunici, străbunici), descendența sa (fii, nepoți, strănepoți) sau colaterali, de grade diferite (frați, unchi, veri) etc. Având în vedere complexitatea unor situații, inclusiv potențiale dificultăți de interpretare și concluzionare, se vor face înregistrări asupra naturii diferiților parametri și condițiilor particulare cazului (și familiei); în context investigator, acestea pot avea semnificație.

> *În funcție de cantitatea și calitatea informațiilor obținute, se poate discerne asupra naturii — endo- sau exogenă — unor factori posibil sau probabil implicați în determinarea stărilor, la nivel individual sau familial. Ulterior, se pot tenta recomandări particularizate, adopta atitudini (de pildă, evitarea unor posibile influențe, specificate, nefavorabile).*

O investigație amănunțită implică, de regulă, participarea conjugată a diverși specialiști.

Cu necesitate, fișa de anchetă trebuie să cuprindă, pentru fiecare caz recunoscut, dincolo de datele identificatoare, acelea prin care se consemnează momentul depistării unei tulburări, ordinea nașterilor, vârsta mamei, existența legăturilor consanguine etc.

Când, de pildă, cazul primar este un copil, semnificative apar relatările despre istoria perioadei de graviditate a mamei (boli, traumatisme fizice sau psihice, agenți nocivi ș.a.), despre situații și evenimente perinatale (naștere la termen sau prematură, durata travaliului, manevre obstetricale aplicate, circulară de cordon, greutate la naștere ș.a.) sau în ceea ce privește evoluția postnatală (alimentație, dezvoltare psiho-motorie, afecțiuni diverse ș.a.). Se vor face specificații, totodată, asupra condițiilor particulare de viață: mediu social, educație, disponibilități materiale, evenimente traumatizante etc.

În legătură cu șansele de finalizare, în bune condiții, a anchetei sunt de luat în considerație inclusiv dificultățile de întreprindere a acesteia, cu posibile consecințe asupra rezultatelor. Aceasta, deoarece calitatea și cantitatea informațiilor sunt influențate, uneori, de incorectitudinea și lipsa de sinceritate a declarațiilor, exagerarea sau minimalizarea datelor, refuzul unor membri din familie de a colabora, lipsa de cunoștințe despre situații și persoane, incapacitatea mentală a unor persoane investigate, dispersia geografică a familiei ș.a.; unele evocări retrospective sunt, adesea, nesigure, incomplete. Aceste situații pot duce la interpretări eronate.

X • *Realizarea arborelui familial*

Datele obținute din anchetă se transpun în arbore genealogic; el va cuprinde toți membrii familiei, atât cei care prezintă caracterul (afecțiune) cercetat cât și cei la care acesta lipsește (indemni).

Pentru întocmirea sa, se utilizează simboluri convenționale, universal acceptate. Formele grafice de reprezentare a acestora sunt următoarele (Fig. 23):

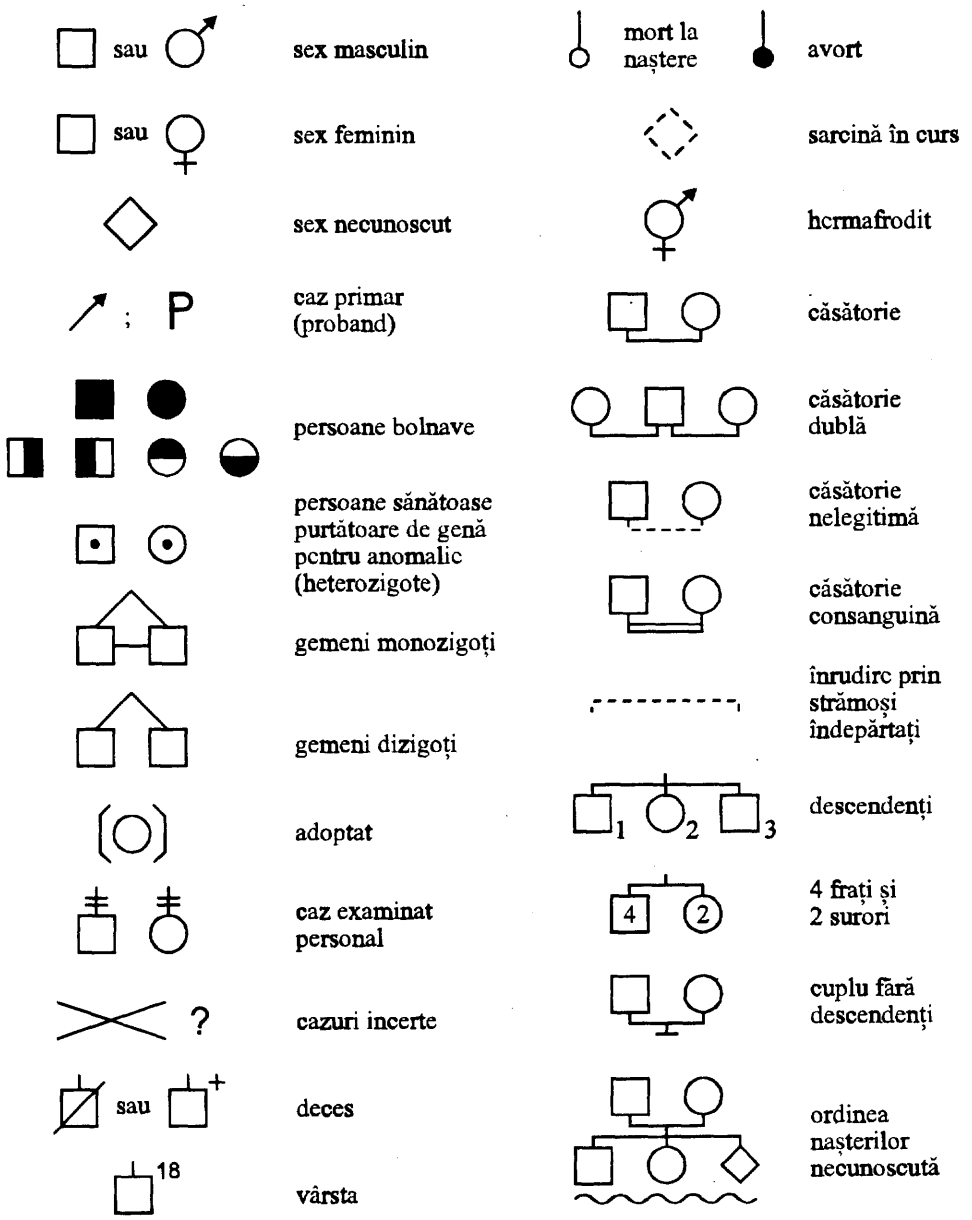
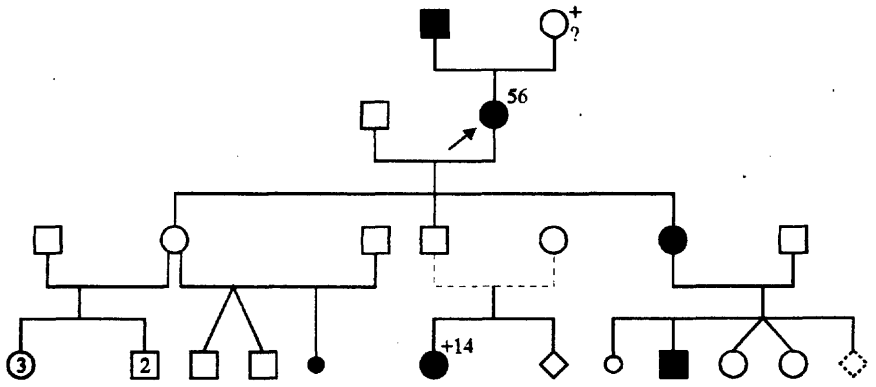
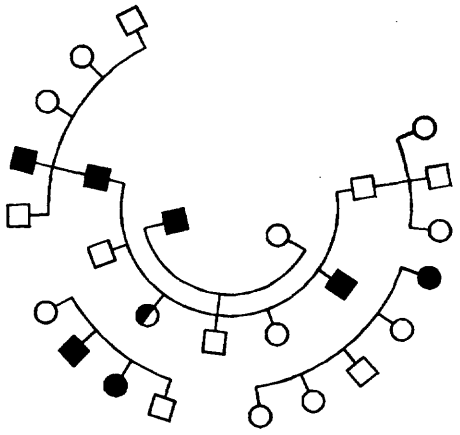


Fig. 23 — Simboluri utilizate pentru realizarea arborelui genealogic

Arborii genealogici ai familiilor investigate pot avea următoarele configurații (Fig. 24 a și b):



(a)



(b)

Fig. 24 (a și b) - Reprezentări ale arborilor genealogici

• *Stabilirea modului de transmitere*

Tipul de moștenire a unui caracter — dominant sau recesiv — poate fi stabilit. Condiția este de a cunoaște regulile după care se realizează transmiterea genelor care îl determină; ori, aceasta depinde de localizarea lor, pe autosomi sau gonosomi.

4.1.4. Tipuri de transmitere monogenică

Caracterele monogenice sunt controlate de un singur cuplu de gene alele.

> *Ansamblul celor două gene (identice la homozigoți; diferite la heterozigoți) este numit, deseori, în sens restrictiv, "genotip"; caracterul determinat de ele este definit, în mod corespunzător, "fenotip". În această situație, noțiunile de genotip și fenotip se aplică la un singur caracter și "nu la întregul organism".*

Localizarea genelor pe cromosomii autosomi (somatici) a sugerat denumirea tipului de transmitere a caracterelor — *autosomal* (dominant și recesiv); în mod similar, modul de transmitere a caracterelor determinate de gene situate pe cromosomii gonosomi (de sex) este cunoscut ca *gonosomal* (dominant și recesiv).

Există numeroase caractere, normale și anormale, a căror determinism este monogenic. Criteriile care definesc un anumit tip de transmitere sunt, în general, valabile pentru oricare caracter ereditar.

4.1.4.1. Transmiterea autosomală

Caracterele, dominante sau recesive, sunt controlate de un cuplu de gene alele situate pe autosomi. Transmiterea și segregarea caracterelor se realizează conform legilor mendeliene.

- ***Transmiterea dominantă autosomală***

> *Exemplificarea va fi realizată făcându-se referință la transmiterea unui caracter care reprezintă* o a n o m a l i e. *Răspunzătoare de exprimarea acesteia este gena dominantă (**A**) — care, așa cum s-a convenit, o notăm cu literă mare. Alela sa (adică forma contrastantă) semnifică* n o r m a l i t a t e a *și este recesivă (**n**).*

În situația evocată, persoanele care dețin gena dominantă sunt afectate, acestea având genotipurile: **AA** (homozigot) respectiv **An** (heterozigot); persoanele sănătoase (normale), în raport cu gena care determină anomalia, au genotipul **nn** (homozigot).

Avându-se în vedere variantele genotipice posibile la părinți, intuim situațiile combinative, din care, pe baza segregării genelor în gameți și asortării lor independente, se pot stabili genotipurile și fenotipurile posibile la descendenți (Tabel II).

genotipuri parentale		gene în gameți		genotipuri ale descendenților
1. **AA + AA**	→	**(A;A) + (A;A)**	→	**AA**
2. **An + nn**	→	**(A;n) + (n;n)**	→	**An; nn**
3. **An + An**	→	**(A;n) + (A;n)**	→	**AA; An; nn**
4. **AA + nn**	→	**(A;A) + (n;n)**	→	**An**
5. **AA + An**	→	**(A;A) + (A;n)**	→	**AA; An**
6. **nn + nn**	→	**(n;n) + (n;n)**	→	**nn**

Tabel II - Combinații genotipice în determinismul dominant autosomal

Practic, în populație, homozigoții (**AA**) pentru un caracter dominant sunt foarte rari. Mai frecvent, unul dintre părinți este purtătorul unei gene dominante, deci, heterozigot (**An**) — prezentând anomalia. Descendenții rezultați din căsătoria acestuia cu o persoană sănătoasă (**nn**) vor aparține uneia din categoriile: afectați și sănătoși (pct. 2). Riscul acestui cuplu de a avea copii afectați este, deci ½ (50%), la fiecare sarcină.

> *Prin jocul întâmplării (combinarea genelor din gameți în momentul fecundării) se pot naște, însă, copii exclusiv normali sau exclusiv afectați; raportul 1:1 în descendență — între cele două categorii fenotipice distincte — se verifică doar în serii largi de indivizi.*

Moștenirea *directă* a caracterelor — de la părinți la copii — este o caracteristică a modului de transmitere dominant. La nivel genealogic, această proprietate asigură *continuitatea* manifestării caracterului în succesiunea generațiilor; transmiterea se realizează pe "verticală" (Fig. 25).

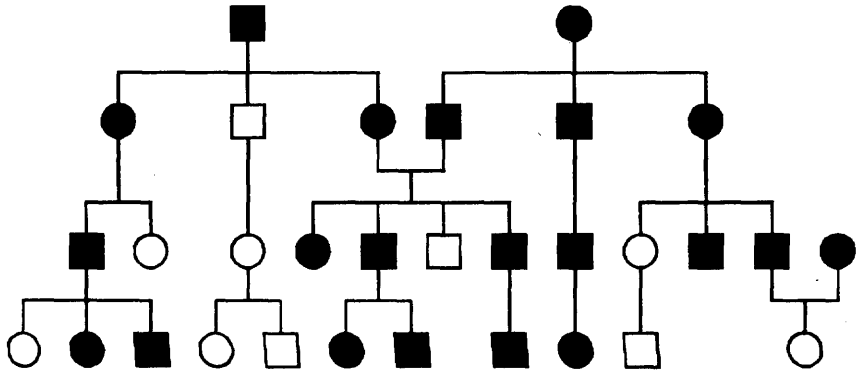


Fig. 25 - Arbore genealogic. Transmiterea dominantă autosomală.

Exemplul mai sus evocat demonstrează faptul că, pentru exprimarea unui caracter dominant în descendență, este suficient ca gena să provină de la un singur părinte.

Constituirea unui cuplu de părinți heterozigoți pentru o genă dominantă, care determină aceeași anomalie, este o situație mai puțin probabilă. Dintr-o asemenea legătură rezultă atât descendenți afectați cât și sănătoși: 25% homozigoți (**AA**); 50% heterozigoți (**An**) — ambele categorii afectate; 25% homozigoți (**nn**), normali (pct. 3). Deci, părinții cu anomalii dominante pot avea și copii sănătoși; raportul între descendenții afectați și sănătoși este 3:1.

Din același sistem combinativ mai rezultă faptul că doi părinți sănătoși (**nn**) — în raport cu afecțiunea în cauză — nu pot avea copii bolnavi (pct. 4).

Precizăm că incidența și transmiterea caracterelor dominante autosomale nu sunt influențate de sex; prin localizarea genei pe cromosomul autosom, bărbații și femeile au șanse egale de a manifesta sau transmite caracterul (anomalia).

O particularitate a acestui mod de moștenire este dovedită prin frecvența relativ ridicată a persoanelor din familie care exprimă caracterul.

Numeroase afecțiuni, unele cu manifestări în context neuropsihopatologic, sunt determinate de o genă mutantă autosomală; între acestea: coreea Huntington, neurofibromatoza Bourneville, n. Recklinghausen ș.a.

• *Transmiterea recesivă autosomală*

*Gena recesivă implicată în determinismul unui caracter (anomalie) o notăm cu literă mică (***a***). Alela sa este, deci, dominantă, simbolul său fiind* **N** *(normală). Gena recesivă autosomală nu se manifestă fenotipic decât în cuplu homozigot (**aa**); în stare heterozigotă (**Na**), ea este "mascată" de alela dominantă (**N**),*

rămânând practic inactivă. Persoanele heterozigote — purtătoare (conducătoare) de genă recesivă — sunt aparent sănătoase.

În raport de o genă recesivă specifică, un individ poate avea unul din următoarele genotipuri: **NN**, **Na** sau **aa**; doar în ultima dintre situații se manifestă boala.

Din combinațiile genotipice posibil realizabile se obțin următoarele rezultate (Tabel III):

genotipuri parentale		gene în gameți		genotipuri ale descendenților
1. **NN + NN**	→	**(N;N) + (N;N)**	→	**NN**
2. **NN + Na**	→	**(N;N) + (N;a)**	→	**NN; Na**
3. **Na + Na**	→	**(N;a) + (N;a)**	→	**NN; Na; aa**
4. **NN + aa**	→	**(N;N) + (a;a)**	→	**Na**
5. **Na + aa**	→	**(N;a) + (a;a)**	→	**Na; aa**
6. **aa + aa**	→	**(a;a) + (a;a)**	→	**aa**

Tabel III - Combinații genotipice în determinismul recesiv autosomal

În mod obișnuit, homozigoții afectați (**aa**) provin din părinți clinic normali și evident, heterozigoți (pct. 3). Astfel, deosebit de caracterele dominante, moștenirea genelor care determină manifestarea caracterelor recesive se face de la ambii părinți. Din căsătoria a doi heterozigoți rezultă: 25% homozigoți (**NN**); 50% heterozigoți (**Na**) — ambele categorii normale; 25% homozigoți (**aa**), afectați. În situația descrisă, raportul fenotipic (normal/afectat) este 3:1.

Așadar, caracteristic modului de transmitere recesiv autosomal este faptul că părinții sănătoși (heterozigoți) pot avea copii afectați; riscul apariției unui copil homozigot (**aa**) și, deci, virtual deținător al unui caracter (anomalie) specific este ¼, pentru fiecare sarcină.

Dacă un cuplu, alcătuit din membri heterozigoți pentru o genă comună, are, de pildă, patru copii, nu este obligatoriu ca unul dintre aceștia să fie afectat. "Jocul" genelor parentale care se combină pentru a realiza genotipurile descendenților se desfășoară și în acestă situație, precum în celelalte; probabilitatea de risc (25%) are o semnificație statistică.

Este evident că, din legătura unei persoane afectate (**aa**) cu una normală, homozigotă (**NN**), copiii rezultați vor fi normali și heterozigoți (**Na**) (pct. 4). Dacă, însă, între descendenții părinților cu starea clinică evocată mai sus unii sunt afectați (50%), atunci există dovada că părintele sănătos este purtător de genă anormală (pct. 5).

Faptul că din legătura unei persoane afectată cu una normală, dar homozigotă, copiii rezultați vor fi sănătoși; totodată, că majoritatea persoanelor cu anomalie sunt urmași ai părinților aparent sănătoși — ascendența nemanifestând de asemenea, afecțiunea — explică aspectul de *discontinuitate* a transmiterii caracterului (anomalie) în succesiunea generațiilor. În familie, pot exista, astfel, "cazuri izolate". Deseori, caracterul este prezent într-o singură generație, în fratrie (manifestare "pe orizontală") (Fig. 26).

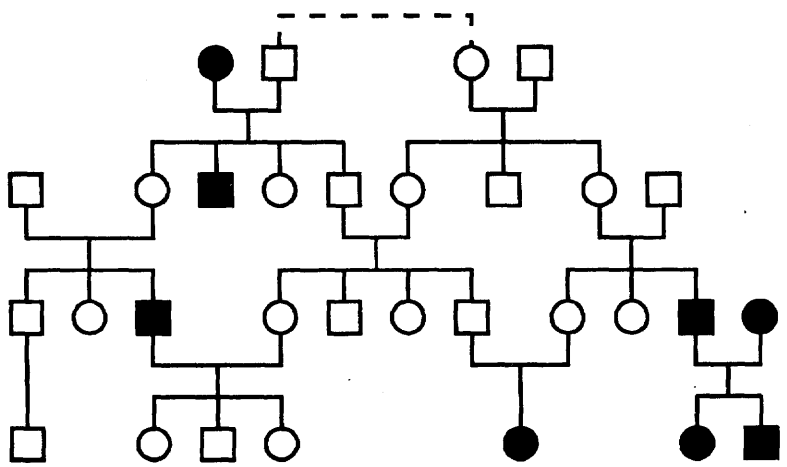


Fig. 26 - Arbore genealogic. Transmiterea recesivă autosomală.

Cu probabilitate redusă, se realizează legături între homozigoți recesivi pentru aceeași genă; din combinație nu pot rezulta copii normali — situație care semnifică, de asemenea o particularitate a transmiterii recesive (pct. 6).

De regulă, legăturile maritale se stabilesc — în limbaj genetic — între un heterozigot și un homozigot (alelele "normale" ale genei recesive); aceștia sunt, bineînțeles, fenotipic sănătoși (pct.2).

Starea de heterozigot, pentru unele gene cu efecte negative în forma homozigotă, este o "proprietate" a fiecărui individ.

Genele mutante recesive sunt, în general, rare; șansa de a se întâlni doi heterozigoți, pentru aceeași genă, este relativ redusă, fiind condiționată de frecvența acesteia în populație.

Observațiile confirmă faptul că părinții indivizilor afectați sunt, mai frecvent decât ai celor sănătoși, înrudiți (legătură de *consanguinitate*). Cu cât boala este mai rară, cu atât consanguinitatea este mai frecventă.

> *O căsătorie consanguină este acea realizată între rude biologice — de regulă, între veri (primari, grad II etc.). Apariția unor tulburări recesive la descendenții unui cuplu constituit în condițiile evocate mai sus se explică prin șansa mai mare a soților de a avea gene identice, comparativ cu partenerii conjugali neînrudiți biologic. Deci, soții consanguini, cu risc de a poseda gene specifice provenite de la ascendenții lor comuni, dețin șanse mai mari de a avea copii homozigoți pentru o genă sau mai multe gene. Copiii proveniți din cupluri consanguine au un număr mai redus de gene în forma heterozigotă. Șansa unei persoane de a fi homozigotă pentru o genă oarecare este direct proporțională cu gradul de înrudire a genitorilor.*

Între consecințele negative semnificative ale căsătoriilor consanguine se recunoaște perspectiva creșterii frecvenței tulburărilor recesive rare la descendenți. Anomaliile recesive au, în general, un prognostic mai sever decât cele dominante.

Se consideră că accentuarea homozigoției contribuie, indirect, la creșterea riscului de mortalitate pre- și postnatală; totodată, la scăderea longevității. Datorită aceluiași fapt, este probabilă accentuarea frecvenței generale, în descendență, a cazurilor cu malformații congenitale, a celor cu deficite mentale, cu dezvoltare fizică inferioară standardelor populaționale; diminuarea heterozigoției reduce posibilitățile de adaptare a individului la condițiile mediului.

În proporție semnificativă, deficitele enzimatice — implicate în tulburări metabolice, unele cu consecințe clinice majore, somatice și psihice — sunt condiționate de mutații genice recesive autosomale.

4.1.4.2. Transmiterea gonosomală (ereditatea legată de sex).

Alături de gene care intervin în procesul de sexualizare, pe cromosomii de sex X și Y se găsesc altele, care, similar celor de pe autosomi, determină caractere somatice.

Cromosomul X posedă peste 120 gene "nesexualizante"; mutantele acestora condiționează diferite stări patologice.

Prezența unor gene "somatice" pe cromosomul Y este discutabilă. Pe acest gonosom se găsesc, cu excepții nesemnificative, gene care sunt implicate în diferențierea și funcția gonadelor.

Ereditatea legată de sex se referă la transmiterea caracterelor determinate de gene care nu participă în procesul sexualizării; discuțiile se poartă, exclusiv, în legătură cu genele situate pe cromosomul sexual X.

Femeile posedă doi gonosomi omologi (XX); ele pot fi, deci, homozigote sau heterozigote pentru orice genă (dominantă sau recesivă) care se găsește pe cromosomul de sex X. Caracterele fenotipice, la acestea, se manifestă în funcție de relațiile care se stabilesc între alelele situate pe cei doi cromosomi considerați.

Bărbații dețin doi gonosomi neidentici (X și Y). Absența omologiei între cromosomii de sex determină o situație particulară: genele situate numai pe unul din aceștia — deci, într-un singur exemplar — se exprimă fenotipic, indiferent dacă sunt dominante sau recesive. Bărbații, având un singur cromosom X, sunt hemizigoți.

Transmiterea și segregarea caracterelor controlate de gene situate pe gonosomi se particularizează, prin comparație cu caracterele autosomale.

Cele mai multe dintre genele situate pe cromosomul X sunt recesive; transmiterea recesivă legată de X este, practic, cea mai frecventă și importantă.

• *Transmiterea recesivă gonosomală*

Femeile manifestă un caracter (anomalie) recesiv legat de sex doar dacă sunt homozigote, deci X^aX^a.

În raport cu gena dată, starea de normalitate este asigurată prin prezența alelei dominante (N) în cuplu genic homozigot (X^NX^N) sau heterozigot (X^NX^a). În a doua variantă, femeia apare ca purtătoare de genă anormală.

La bărbat, în absența relației de alelism (bărbatul are un singur gonosom X), caracterul (boala) se exprimă sub controlul genei recesive aflată în doză simplă, deci, X^aY. Un bărbat fără anomalie posedă genotipul X^NY.

Între genotipurile parentale, sunt posibil să se realizeze, teoretic, următoarele combinații (Tabel IV):

genotipuri parentale		gene în gameți		genotipuri ale descendenților
1. $X^NX^N + X^NY$	→	$(X^N;X^N) + (X^N;Y)$	→	X^NX^N; X^NY
2. $X^NX^a + X^NY$	→	$(X^N;X^a) + (X^N;Y)$	→	X^NX^N; X^NX^a; X^NY; X^aY
3. $X^NX^N + X^aY$	→	$(X^N;X^N) + X^a;Y)$	→	X^NX^a; X^NY
4. $X^NX^a + X^aY$	→	$(X^N;X^a) + (X^a;Y)$	→	X^NX^a; X^aX^a; X^NY; X^aY
5. $X^aX^a + X^NY$	→	$(X^a;X^a) + (X^N;Y)$	→	X^NX^a; X^aY
6. $X^aX^a + X^aY$	→	$(X^a;X^a) + (X^a;Y)$	→	X^aX^a; X^aY

Tabel IV - Combinații genotipice în determinismul recesiv legat de sex

Modul de moștenire a caracterului, distribuția cazurilor în arborele genealogic familial, apar sugestive pentru un anumit tip de ereditate — recesiv gonosomală (Fig. 27).

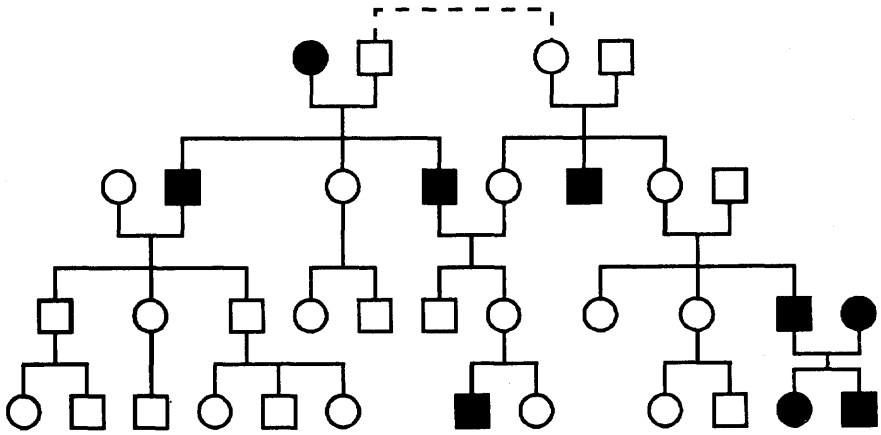


Fig. 27 - Arbore genealogic. Transmiterea recesivă gonosomală.

Transmiterea recesivă legată de sex se supune unor criterii generale ale recesivității. Așa cum am constatat și anterior, recunoaștem faptul că: părinții sănătoși pot avea copii afectați (pct. 2); părinții bolnavi au numai descendenți bolnavi (pct. 6); manifestarea caracterului în genealogie este discontinuă; consanguinitatea este, de regulă, prezentă.

Transmiterea recesivă gonosomală are, deopotrivă, particularități.

Caracterul determinat de o genă recesivă legată de X apare cu frecvență mai mare la băieți decât la fete.

Numai femeile pot fi purtătoare (conducătoare) de genă pentru caracterul dat, dar sănătoase; acestea, în cuplu cu bărbați normali, pot avea copii afectați, doar dintre băieți (risc 50% pentru fiecare produs de concepție de sex masculin) (pct. 2).

O femeie afectată (X^aX^a), în cuplu cu un bărbat sănătos, va avea toți băieții afectați; fetele sale, sănătoase, vor fi purtătoare de genă anormală (pct. 5).

Niciodată bărbații afectați nu vor avea băieți afectați; fetele primesc, însă, gena de la tată, sunt sănătoase și pot avea băieți cu anomalia.

Având ca determinant genetic o genă recesivă localizată pe cromosomul sexual X, se transmit după modelul prezentat următoarele afecțiuni: hemofilia, daltonismul, unele forme de surditate, boala Parkinson, distrofia musculară Duchenne, scleroza cerebrală ș.a.; de asemenea, unele sindroame cu substrat metabolic (sdr. Hunter — cu un tablou clinic polimorf, inclusiv deteriorare intelectuală), unele forme de deficit mental etc.

• *Transmiterea dominantă gonosomală*

Aparent, acest tip de transmitere este asemănător celui dominant autosomal.

Femeile exprimă fenotipic un caracter dominant controlat de o genă (**A**) *situată pe gonosomul* X, *în două variante genotipice: homozigotă* (X^AX^A) *sau heterozigotă* (X^AX^n). *Persoanele de sex feminin sănătoase, în raport cu gena dată, au genotipul* X^nX^n.

Genotipul bărbatului afectat este X^AY; *al bărbatului sănătos,* X^nY.

Teoretic, posibilitățile combinative genotipice parentale sunt următoarele (Tabel V):

genotipuri parentale	gene în gameți	genotipuri ale descendenților
1. $X^AX^A + X^AY$	$\rightarrow (X^A;X^A) + (X^A;Y) \rightarrow$	X^AX^A; X^AY
2. $X^AX^a + X^AY$	$\rightarrow (X^A;X^a) + (X^A;Y) \rightarrow$	X^AX^A; X^AX^a; X^AY; X^aY
3. $X^AX^A + X^aY$	$\rightarrow (X^A;X^A) + (X^a;Y) \rightarrow$	X^AX^a; X^AY
4. $X^AX^a + X^aY$	$\rightarrow (X^A;X^a) + (X^a;Y) \rightarrow$	X^AX^a; X^aX^a; X^AY; X^aY
5. $X^aX^a + X^AY$	$\rightarrow (X^a;X^a) + (X^A;Y) \rightarrow$	X^AX^a; X^aY
6. $X^aX^a + X^aY$	$\rightarrow (X^a;X^a) + (X^a;Y) \rightarrow$	X^aX^a; X^aY

Tabel V - Combinații genotipice în determinismul dominant legat de sex

În realitate, doar unele dintre aceste combinații se regăsesc la cuplurile constituite.

Și aici, distribuția cazurilor în arborele genealogic al familiei apare sugerativă pentru modul particular de transmitere (Fig. 28).

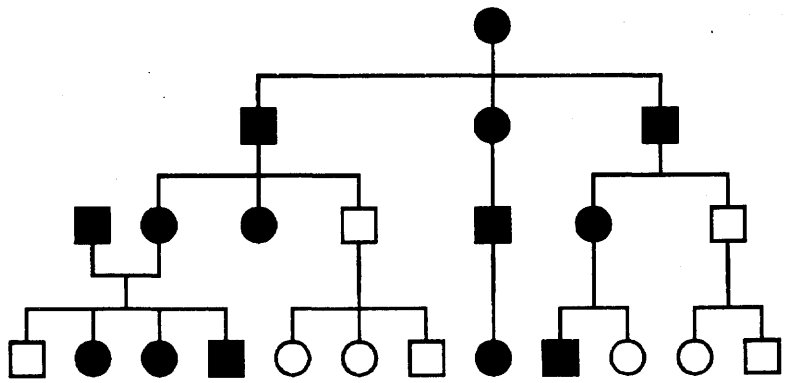


Fig. 28 - Arbore genealogic. Transmiterea dominantă gonosomală.

După cele exprimate (combinații, arbore), se recunosc cu ușurință criteriile generale ale transmiterii dominante: continuitate în succesiunea generațiilor; frecvență mare a cazurilor afectate; consanguinitate absentă; apariția unor descendenți sănătoși din părinți afectați; descendenți (toți) sănătoși care au părinți sănătoși.

Una dintre particularitățile moștenirii dominante gonosomale este exprimată prin faptul că tatăl afectat va transmite "caracterul" doar fetelor sale, niciodată băieților; (de la tată, fetele primesc cromosomul X, cu gena mutantă; băieții primesc cromosomul Y) (pct. 5).

O caracteristică este inclusiv aceea că descendenții sănătoși ai părinților bolnavi sunt numai de sex masculin (pct. 2) — doarece există posibilitatea ca 50% dintre băieți să primească cromosomul cu alela normală (X^n) de la mama heterozigotă (X^AX^n).

Între caracterele (anomaliile) ereditare a căror mod de transmitere se realizează conform regulilor enunțate, menționăm: nistagmusul congenital, keratoza foliculară, rahitismul rezistent la vitamina D, hipoplazia emailului ș.a.

4.2. EREDITATEA POLIGENICĂ ȘI MULTIFACTORIALĂ

Determinismul monogenic este propriu unui număr relativ limitat de caractere. Ereditatea altora dintre acestea nu se supune, însă, legilor mendeliene. Ele sunt controlate de un multiplu de cupluri genice alelice, situate pe cromosomi diferiți (poligenie).

Numărul exact al genelor care participă la realizarea caracterului, de regulă, nu poate fi precizat.

Genele acționează independent unele de altele, iar efectele acestora se sumează, rezultând, în final, produsul (caracterul) specific.

> *Asupra contribuției fiecărei gene există incertitudine, legată de identitate cu a celorlalte și, deci, de echivalență asupra efectelor. Oricum, fiecare genă are răspuns nespecific.*

Exprimarea fenotipică a caracterelor cu ereditate poligenică este condiționată, frecvent, de acțiunea unor factori din mediu, astfel încât determinismul lor apare *multifactorial.* Contribuția fiecăruia din cele două categorii factoriale este, de regulă, inegală și specifică pentru un anumit caracter.

> *Este dificil de apreciat, totuși, ponderea eredității, respectiv a mediului, în context. Termenul de* h e r i t a b i l i t a t e *semnifică acea parte a variabilității condiționată genetic; în particular, în biologia umană, această noțiune exprimă "gradul de asemănare între părinți și copii" sau "contribuția genelor individuale la realizarea unui caracter" (Jacquard, 1981). Cu cât heritabilitatea este mai mare, contribuția eredității apare mai pregnantă.*

Caracterele determinate multifactorial sunt cuantificabile; ele sunt considerate metrice, valorice, comensurabile.

În general, categoria de caractere la care ne referim are o anumită concentrare familială.

Comparativ cu caracterele monogenice — manifeste prin două clase fenotipice distincte, ca urmare a proceselor de segregare (separare) a genelor și constituire a genotipurilor — acelea poligenice (multifactoriale) au, în populație, o "repartizarea" *continuă* (normală, gaussiană). Curba distribuției acestora are formă de clopot; majoritatea valorilor se situează în jurul mediei și, progresiv, mai puține spre extremități (Fig. 29).

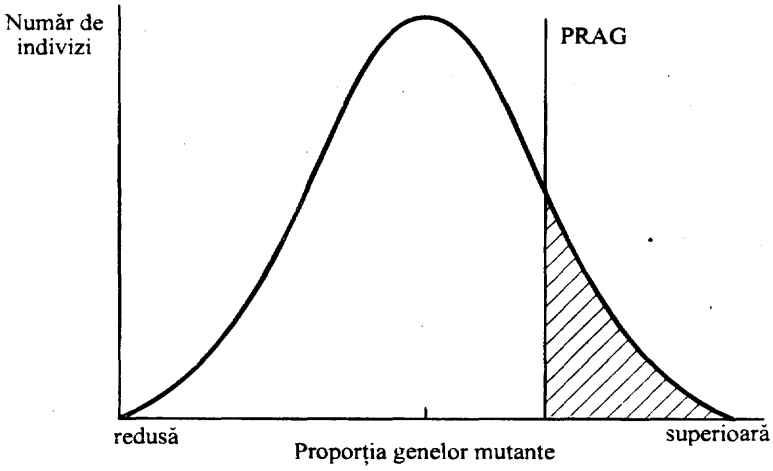


Fig. 29 - Modelul distribuției caracterelor cu determinism poligenic.

Sub control poligenic (multifactorial) se află numeroase caractere umane, normale: greutate, talie, pigmentație (piele, iris), dermatoglife, capacitate intelectuală ș.a., sau anormale: schizofrenie, unele malformații congenitale (defecte de tub neural: hidrocefalie, anencefalie, spina bifida), deficit mental familial, luxație congenitală de șold, diabet zaharat, despicătură labio-palatină ș.a.

În raport cu unele circumstanțe — deși curba de dispunere a valorilor variabile a caracterelor are aspect de continuitate — distingem un "prag", care separă indivizii populației în categorii: normali și cu defect. O parte a manifestărilor din patologia umană se explică astfel: factorii genetici, reprezentanți prin gene de risc a căror număr este diferit de la o persoană la alta, creează cadrul inițial de

susceptibilitate la boală. Unii indivizi posedă un număr superior de gene de risc, pe care le moștenesc de la genitori; cei dintâi numiți se găsesc "dincolo" de prag și dețin, deci, o predispoziție superioară la boală. Transformarea predispoziției în boală se produce doar în condițiile unui mediu defavorabil; participarea acestuia din urmă este obligatorie — astfel, devenind explicabil de ce doar o parte dintre persoanele predispuse se îmbolnăvesc.

Cu deosebire, își găsesc suport în acest "model" manifestări psihopatologice (schizofrenie, tulburări afective, tulburări de comportament); de asemenea, numeroase altele.

Componenta ereditară are o pondere diferită, de la o afecțiune la alta.

Pentru categoria de tulburări cu determinism poligenic s-a observat, între altele, că:

— riscul de manifestare este diferit la familii diferite;

— riscul pentru boală a persoanelor înrudite cu subiectul afectat este cu atât mai pronunțat cu cât numărul cazurilor în familia biologică este mai mare și apropierea (grad de rudenie) față de proband este mai accentuată ș.a.

CAPITOLUL V

VARIABILITATEA GENETICĂ

Din observații extinse, în timp și profunzime decurge faptul că, dincolo de proprietatea de conservare a caracterelor, specifică fenomenului ereditar, în lumea vie se dovedesc tot atât de semnificative unele *diferențe* ale expresiei fenotipice. Între indivizii aceleași specii sau în cadrul unei anume populații, se constată, astfel, neidentități biologice — în plan anatomic, fiziologic, comportamental.

Diversitatea manifestă poate apare în legătură cu existența unor genotipuri individuale distincte (variabilitate genetică) sau este datorată influențelor exogene (variabilitate non-genetică).

Variabilitatea constituie o premisă a strictei individualități a organismelor.

În context genetic, variațiile individuale sunt determinate de:

— recombinare genetică
— mutații

5.1. RECOMBINAREA GENETICĂ

Diversitatea genotipurilor individuale, ca suport al variabilității indivizilor într-o populație (grup, familie), reprezintă o consecință a procesului de recombinare genetică. Aceasta constă în *realizarea unor combinații genetice noi, prin rearanjarea (sau redistribuția) materialului genetic diferit ca proveninență* (de la genitori).

În procesul recombinării pot fi implicate unități genetice aflate la niveluri diferite de organizare / structurare: genom, cromosom, genă.

5.1.1. Recombinarea genomică

Fenomenul recombinării genomice se produce în momentul fuzionării gameților (fecundare). În celula ou (zigot), atunci, se realizează asortarea genomurilor de proveninență diferită: maternă (adus de ovul) și paternă (adus de spermatozoid).

Combinația genică obținută — ca urmare a evenimentului sexual — va fi diferită de constituțiile genice parentale. În consecință, morfotipul individului care se dezvoltă din celula inițială (zigot) va fi neidentic cu al oricărui dintre părinți, ca expresie a individualității biologice. Variabilitatea genetică care se creează este cu atât mai pronunțată cu cât gradul de apropiere biologică (înrudire) a celor doi genitori este mai redus.

Încrucișarea genomică, între parteneri diferiți genetic, asigură, la descendenți, un grad sporit de heterogenitate, un coeficient ridicat de heterozigotism; aceste condiții se traduc în potențiale favorabile individului (adaptabilitate superioară, vitalitate sporită, fertilitate crescută).

Asortarea, în zigot, a două genomuri parentale apropiate (prin încrucișarea indivizilor înrudiți biologic — consanguinitate) contribuie la accentuarea omogenității genetice, cu consecințe nefavorabile în plan biologic.

Așadar, prin recombinare a materialului genetic, la acest nivel, se realizează variabilitate cu condiția ca genomurile care participă la proces să fie cât mai diferite.

5.1.2. Recombinarea cromosomică

În cursul formării gameților se produc fenomene genetice specifice diviziunii meiotice. Au loc procese de recombinare, în care sunt implicați cromosomii omologi — "întregi" (r. *intercromosomică*) sau prin "segmente" ale acestora (r. *intracromosomică*).

- **Recombinarea intercromosomică**

După cum știm, în zigot, apoi în toate celulele organismului (somatice) care provin din acesta, setul diploid este constituit din cromosomi cu origine dublă, maternă respectiv paternă. Gameții individului conțin un număr haploid (n=23) de cromosomi, ca urmare a înjumătățirii numărului acestora; procesul separării (disjuncția) cromosomilor se produce în cursul anafazei I a meiozei.

În gameți, din fiecare cuplu de cromosomi omologi ajunge unul singur — de origine maternă *sau* paternă; separarea și repartizarea omologilor în celulele-fiice se realizează, pentru fiecare pereche, *independent* de celelalte perechi.

Distribuția cromosomilor, de origine diferită, se face la întâmplare, conform regulei de combinare liberă stabilită de Mendel. Numărul de combinații care pot rezulta din asortarea cromosomilor, pe bază de probabilitate, este funcție de numărul cuplurilor de cromosomi omologi existent.

De pildă, într-o situație (arbitrar hotărâtă) în care numărul de perechi este 3 (trei), prin recombinarea independentă a cromosomilor — cu dublă origine parentală — se pot realiza 2^3 combinații, deci opt tipuri de gameți diferiți genotipic (Fig. 30).

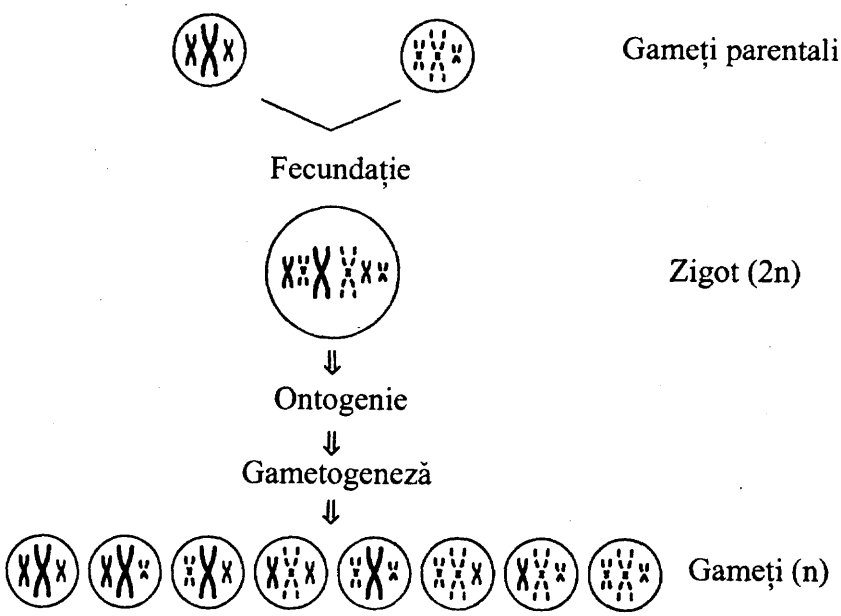


Fig. 30 - Recombinarea independentă a cromosomilor (în procesul gametogenezei)(după Isvoranu, 1988)

Așadar, probabilitatea ca un gamet să fie diferit de altul este egală cu 2^n (n=numărul perechilor de cromosomi).

Potrivit aceleiași "reguli", la om (23 perechi omologi) se pot constitui 2^{23} combinații (deci, 8.288.608 tipuri de gameți).

În urma fuziunii gameților (proveniți de la cei doi genitori), numărul de zigoți rezultați diferiți genetic este 2^{46} — adică posibilitățile de recombinare intercromosomică, în acest proces, depășește de multe mii ori populația actuală a globului.

Diferențele fundamentale (genotipice) între indivizi sunt, astfel, determinate prin fenomene genetice specifice; în acest sens, apare evident că structura genetică a fiecărei persoane este nerepetabilă, ceea ce asigură *unicitatea* sa biologică în cadrul populațional.

• *Recombinarea intracromosomică (intergenică)*

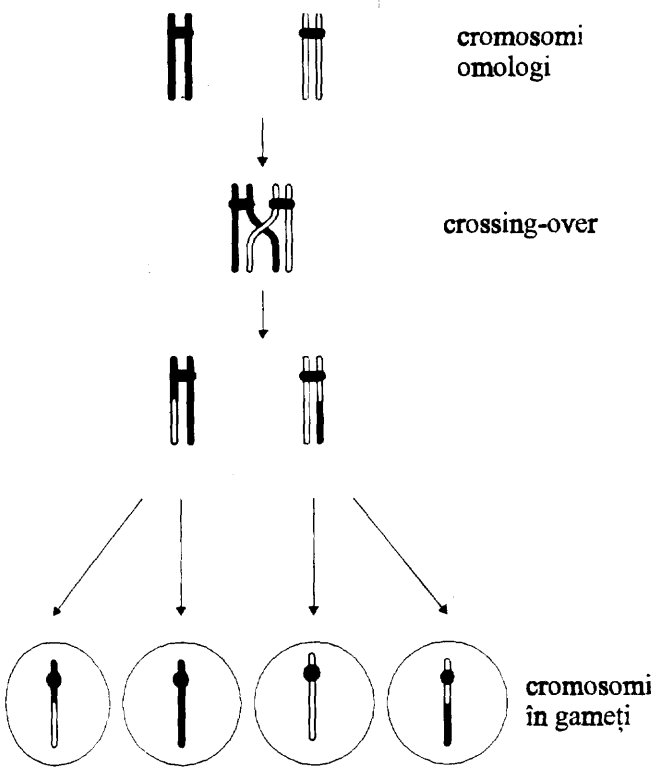


Fig. 31 - Schema încrucișării cromosomilor omologi (după Enescu și Terbancea, 1990)

La baza fenomenului de variabilitate produsă de diferențe genotipice individuale stau inclusiv configurațiile genetice noi, realizate prin schimburi reciproce de segmente cromatidice, între cromosomi omologi; procesul are loc în profaza meiozei I.

Între doi cromosomi, omologi, au loc schimburi de material genetic, după ce aceștia se "încrucișează" (crossing-over); fenomenul presupune ruperea cromatidelor în anumite puncte și, apoi, realipirea fragmentelor rezultate, într-o configurație genică nouă (Fig. 31). Se realizează, astfel, recombinarea genelor parentale.

5.2. MUTAȚIILE

Mutațiile constituie, alături de fenomenul recombinării, o sursă de variabilitate. Ele semnifică, în fond, alterări ale mesajului genetic. Schimbarea în zestrea ereditară a survenit brusc, ca răspuns la acțiunea unor factori, endogeni sau exogeni.

Mutațiile sunt fenomene care se produc relativ rar, neobișnuite, imprevizibile; sunt stabile în timp.

Mutația conduce la apariția unor proprietăți noi privind structura și funcția materialului genetic. În consecință, această conjunctură biologică constituită stă la baza expresiei unor caractere noi. Detectarea defectului genetic este, deci, indirectă, prin constatarea efectului fenotipic produs.

> *Individul sau celula, deținători ai mutației, poartă denumirea de* m u t a n t. *Organismul aflat în această condiție poate fi definit doar în raport cu tipul normal din care a derivat, întâlnit ca atare în natură (tip "sălbatic").*
>
> *Mutațiile care apar într-o celulă somatică se pot transmite, prin mitoză, celulelor-fiice, dar nu și în descendența organismelor; celula mutantă poate constitui, astfel, punctul de plecare pentru formarea unei linii (clonă) celulară anormală, cu potențial de a modifica structura și funcția unor țesuturi sau organe. Un asemenea mecanism a fost considerat în geneza cancerului sau procesul de îmbătrânire.*
>
> *Mutațiile apărute în celulele liniei germinale se transmit, prin gameți, generațiilor următoare; toate celulele individului care se dezvoltă din zigotul care posedă mutația vor fi mutante.*

5.2.1. Tipuri de mutații

În funcție de nivelul la care se produce "accidentul" genetic — genă, cromosom, genom — se descriu, corespunzător, următoarele tipuri de mutații: genice, cromosomice, genomice. Se consideră, de regulă, că ultimele două (enunțate) aparțin unei categorii unitare — "anomalii cromosomice" (cu precizarea: numerice sau structurale).

5.2.1.1. Mutația genică

Aceasta se reprezintă ca o modificare a structurii și funcției genei; constă în schimbarea survenită în secvența normală a nucleotidelor care intră în alcătuirea sa; semnifică alterarea "calității" materialului genetic.

Mutațiile genice nu pot fi evidențiate prin tehnici citogenetice, întrucât nu afectează morfologia cromosomului.

Stabilirea modului lor de transmitere este posibilă în urma studiilor familiale. Moștenirea genelor mutante și distribuția cazurilor condiționate de acestea, în genealogie, se realizează conform legilor mendeliene.

Reprezentarea fenotipică a genei confirmă proprietatea de dominanță sau recesivitate a sa. Cele mai frecvente sunt mutațiile recesive; caracterele "tipului normal (sălbatic)" sunt condiționate, de regulă, de gene dominante.

După natura genei care suferă modificarea, efectele constau în alterarea secvenței aminoacizilor în macromolecula proteică — afectând, deci, calitatea acesteia (mutații ale genelor de structură) — sau perturbarea ritmului sintezei proteice (mutații ale genelor implicate în reglare).

Mutațiile genice au, deci, efecte specifice. Consecințele asupra structurii și funcțiilor organismului sunt, în majoritate, "nefavorabile"; dar, pe lângă acestea, unele sunt "utile" sau "neutre".

Produșii (proteine de structură, enzime) genelor mutante sunt, de regulă, "anormali"; în consecință, proprietățile biologice ale acestora apar modificate. Suprimarea activității lor — totală sau parțială — poate contribui la denaturarea unei căi metabolice. Deficitul enzimatic creează condițiile "specifice" de manifestare a "bolilor metabolice". Simptomatologia acestora este polimorfă, exprimându-se atât în cadrul somatic cât și, frecvent, psihic și neurologic.

F e n i l c e t o n u r i a *este o tulburare condiționată de o genă mutantă recesivă autosomală. Ea se manifestă ca urmare a fenomenului de blocare a conversiei fenilalaninei — un aminoacid esențial — în tirozină. Eroarea metabolică, în această afecțiune, constă în absența enzimei fenilalanin-hidroxilaza.*

Consecutiv blocajului enzimatic, crește concentrația plasmatică a fenilalaninei — care va fi transformată, pe o cale alternativă, în acid fenilpiruvic și acesta în acid fenilacetic. Denaturarea procesului metabolic reduce, totodată, sinteza melaninei.

Perturbările metabolice care se produc sunt implicate în geneza tulburărilor clinice și, în primul rând, a înapoierii mentale.

Cauzele apariției unor modificări în zestrea genetică a organismului, uneori, nu pot fi precizate; se vorbește, în această situație, de mutații *spontane.* Frecvența producerii acestora în populația umană este, totuși, redusă.

Sunt numeroși factori — din mediul natural sau nenatural — care alterează integritatea și calitatea materialului genetic. Natura lor este cunoscută. Modificările produse aparțin categoriei mutațiilor *induse.*

Factorii inductori (mutageni) la om pot fi: fizici (radiații ionizante), chimici (agenți alchilanți, analogi ai bazelor azotate ș.a.), biologici (în special, virusuri).

Vârsta înaintată a părinților poate fi considerată o condiție favorizantă, în context, având în vedere riscul potențial al acumulării mutațiilor genice; acestea vor fi, posibil, transmise copiilor (de pildă, mutațiile produse prin influența radioactivității; a fost constatată, între altele, frecvența mai accentuată a acondroplaziei între descendenți ai taților mai în vârstă etc.).

După cum se știe, mutațiile genice recesive se exprimă fenotipic la homozigoți, dar nu la heterozigoți ("purtători").Se apreciază că fiecare organism uman deține aproximativ 5-8 gene recesive cu potențial defavorabil; în condițiile constituirii genotipului homozigot — de pildă, descendența genitorilor purtători de genă "anormală" — se va manifesta afecțiunea.

În populația umană generală, 1-2% dintre indivizi sunt recunoscuți a avea o tulburare determinată de mutația unei gene recesive. Efectele constituției genice particulare pot fi atât de grave, încât supraviețuirea celui care o posedă devine limitată. Se explică, astfel, disproporția între frecvența cazurilor mutante existentă în populație și acea constatată la naștere, ultima evident superioară.

Este important de precizat faptul că, dintre toate tipurile de mutații, cele genice au cea mai semnificativă incidență în populație.

5.2.1.2. Mutații cromosomice (restructurări ale cromosomilor).

Frecvent, pentru acest tip de mutații se utilizează enunțul de *anomalii cromosomice structurale.* Ele constau în modificări ale formei (morfologiei) cromosomilor — însoțite de variație "cantitativă", în plus sau minus, a materialului genetic — sau schimbare a ordinei genelor în cromosom.

Unele remanieri cromosomale nu pot fi recunoscute microscopic, decât atunci când se utilizează tehnici de marcaj în benzi.

Anomaliile de structură sunt consecința rupturilor care se produc la nivelul cromosomului sau cromatidei; accidentul genetic survine spontan sau ca urmare a acțiunii factorilor fizici, chimici sau virali.

În majoritatea situațiilor (aproximativ 90%), are loc reașezarea fragmentelor rupte, în ordine inițială, printr-un proces de "reparație". În celelalte, se produce o rearanjare spațială, rezultând un mod diferit (față de inițial) de dispunere a genelor în cromosom.

Restructurarea cromosomilor poate reprezenta pierdere sau câștig de material genetic, ceea ce corespunde modificării numărului de gene, prin deficit (deleție) sau adăugare (duplicație, inserție); aceste "mutații" aparțin categoriei anomaliilor neechilibrate.

Prin rearanjarea unor fragmente cromosomale — deci, prin schimbarea poziției unor gene, cu păstrarea "numărului" lor (inversie; translocație) — se realizează anomalii echilibrate; *aceste din urmă forme de remaniere cromosomică nu se asociază, de regulă, cu modificări fenotipice.*

Multiplicarea celulei somatice, în care s-a produs o anomalie cromosomală, poate avea drept rezultat constituirea unei clone (linie) celulară, cu cariotip diferit decât cel normal; situația creată reprezintă un mozaic.

Deleția — constă în pierderea unui fragment cromosomic. Ca urmare a producerii unei singure rupturi, se poate detașa un segment terminal (d. terminală); producerea a două rupturi poate avea drept consecință eliminarea segmentului cuprins între acestea (d. interstițială). Uneori, se rup ambele capete ale cromosomului; extremitățile se pierd, iar "terminațiile" fragmentului rămas se unesc, rezultând astfel un cromosom inelar (Fig. 32 a, b, c).

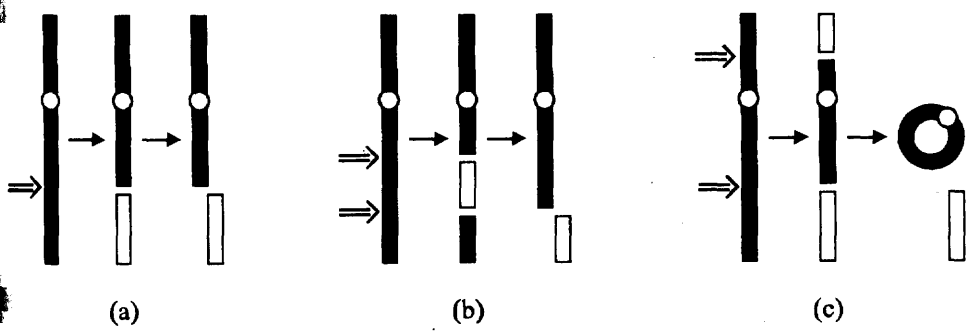


Fig. 32 — Mecanismul de producere a delețiilor: terminală (a); interstițială (b); cromosom în inel (c).

Pierderea de material genetic determină o configurație particulară, în care unele gene (de pe cromosomul omolog, neafectat, întreg) se găsesc într-un singur exemplar (*monosomie parțială*).

Deleţiile cromosomilor umani constituie, de regulă, cauza unor sindroame malformative bine individualizate. Mai frecvent, apar restructurări de tipul: 4p-, 5p-, 8q-, 18p-, 18q-, 21q-.

> *Deleția brațului scurt al cromosomului 5, (5p-), determină o manifestare patologică specifică* — s i n d r o m u l "ţ i p ă t u l u i d e p i s i c ă" (c r i d u c h a t). *Fenotipul copiilor afectați este caracteristic, în special datorită dismorfiilor cranio-faciale (microcefalie, față rotundă, hipertelorism, strabism, mandibulă mică, urechi jos implantate ș.a.). Malformațiile laringiene sunt cauza emiterii unor sunete particulare, în timpul plânsului (asemănător mieunatului unei pisici). Înapoierea mentală este profundă, ceea ce impune angajarea programelor de asistență pentru cei afectați.*

Duplicația — semnifică o anomalie cromosomală structurală care se exprimă prin "plus"de material genetic, într-un cromosom. Excesul reprezintă, în fond, o dublare a unui număr oarecare de gene. Acestea, componente ale fragmentului încorporat într-un cromosom (omolog), se pot afla într-o ordine similară cu acea a genelor din cromosomul "gazdă" sau într-o dispoziție modificată (cu 180°).

Organismele cu un cromosom "duplicat" provenit de la părinte au, fragmentar, gene în trei exemplare.

Inversia — are loc prin condiția producerii a două rupturi în cromosom — de o singură parte a centromerului sau de o parte și alta a acestuia — urmate de rotirea (cu 180°) și realipirea segmentului cuprins între punctele de fragmentare (Fig. 33).

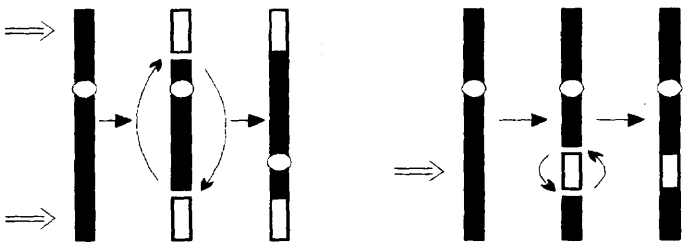


Fig. 33 - Mecanismul de producere a inversiilor: pericentrice (a) și paracentrice (b).

Prin inversie se modifică ordinea genelor în cromosom, dar cantitatea totală de material genetic rămâne neschimbată.

Inversia reprezintă o anomalie cromosomală echilibrată, neavând deci efect asupra fenotipului. Poate fi afectat, însă, procesul meiotic, de unde și riscul apariției unor gameți anormali.

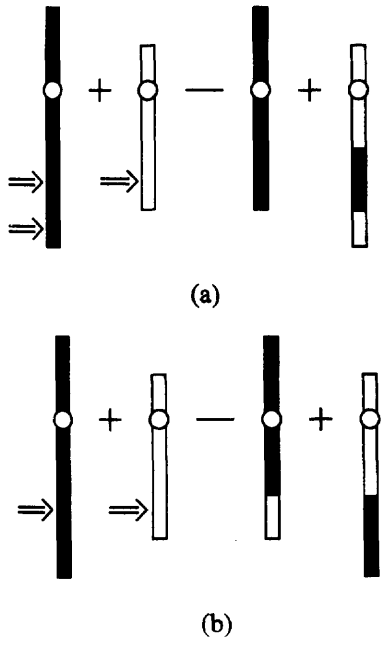


Fig. 34 - Mecanismul de producere a translocațiilor: nereciproce (a) și reciproce (b).

Translocația — noțional, se referă la transferul unor fragmente cromosomale; în proces sunt angajate două elemente ale genomului. Fenomenul se poate desfășura unidirecțional — de la un cromosom la altul — sau se poate produce prin schimb reciproc de material genetic, între doi cromosomi care au suferit rupturi (Fig.34 a,b).

Translocația reprezintă, deopotrivă, o anomalie cromosomală echilibrată. Ca și în cazul inversiilor, în acest tip de restructurare se creează premise pentru producerea gameților anormali — în procesul diviziunii meiotice.

O formă particulară de translocație — prin *fuziune centrică* (robertsoniană) — se realizează între cromosomi acrocentrici: dacă elementele implicate au aceeași dimensiune (ambii din grupa D sau grupa G), din unirea lor rezultă un cromosom "nou" metacentric; dacă acestea sunt inegale (unul din grupa D altul din grupa G), rezultatul fuziunii constă într-un cromosom submetacentric (Fig. 35).

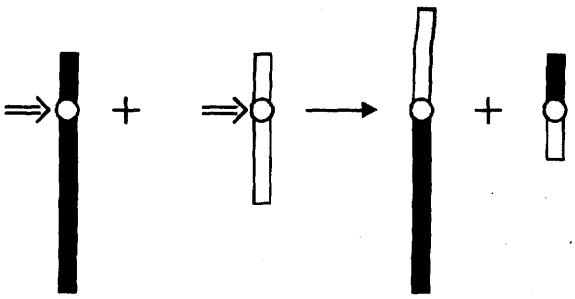


Fig. 35 - Mecanismul de producere a translocației prin fuziune centrică

Există riscul major ca purtătorul acestui tip de remaniere cromosomală, normal fenotipic, să producă gameți dezechilibrați, ca urmare a distribuției "inegale" a materialului genetic, în meioză. În consecință, zigotul rezultat, prin participarea la fecundare a unui gamet anormal, va fi anormal. Din acesta nu se poate devolta decât un embrion tarat ("sin-drom" determinat de anomalie cromosomală numerică).

În procesul de "fuziune" sunt angajați, de pildă, câte un cromosom din perechile 13 și 21. În urma segregării meiotice (anafaza I), se obțin gameți "inegali". Pot rezulta, astfel, după fecundare, mai multe (patru) tipuri de zigoți (Fig. 36).

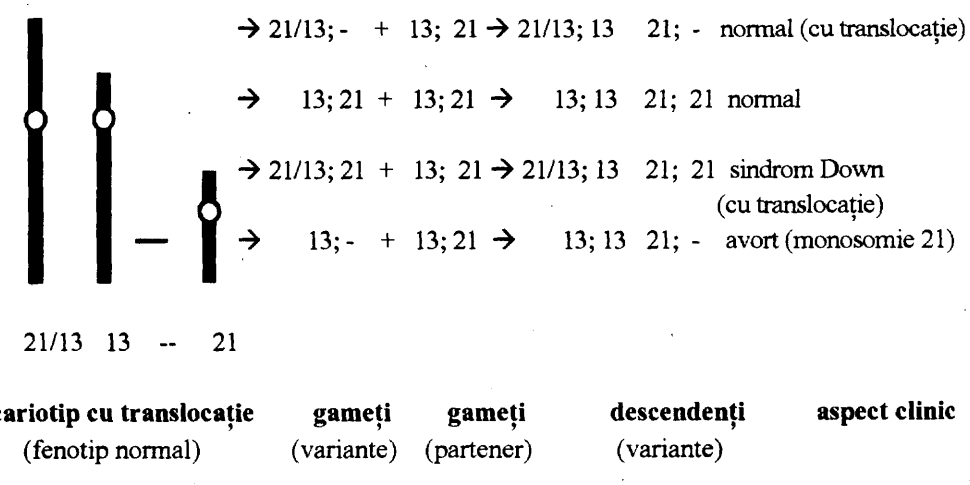

→ 21/13; - + 13; 21 → 21/13; 13 21; - normal (cu translocație)
→ 13; 21 + 13; 21 → 13; 13 21; 21 normal
→ 21/13; 21 + 13; 21 → 21/13; 13 21; 21 sindrom Down (cu translocație)
→ 13; - + 13; 21 → 13; 13 21; - avort (monosomie 21)
21/13 13 -- 21
cariotip cu translocație (fenotip normal)
gameți (variante)
gameți (partener)
descendenți (variante)
aspect clinic

Fig. 36 - Descendenți posibili ai unui părinte cu translocație echilibrată

5.2.1.3. Mutații genomice

De regulă, pentru acest tip de "modificări" genetice, se utilizează apelativul *anomalii cromosomice numerice.* Acestea numite constituie abateri de la numărul caracteristic ("normal") de cromosomi din celula somatică sau gamet. Se realizează, astfel, configurații genomice particulare: aneuploidii și poliploidii.

Aneuploidia este anomalia care se reprezintă prin supliment de cromosomi — unul sau mai mulți — ori absență, față de numărul de bază celular (2n=46 sau n=23). De regulă, este implicată o singură pereche de cromosomi, mai rar două.

Prezența unui cromosom supranumerar (identic cu cei din perechea de omologi) este situația care apare mai frecvent; aceasta reprezintă o *trisomie* (deci: 2n+1=47). În unele cazuri, mai rare, 2, 3 sau 4 cromosomi în plus creează situații de *tetrasomie* (2n+2), *pentasomie* (2n+3) respectiv *hexasomie* (2n+4).

Când dintr-o pereche de cromosomi omologi este absent unul dintre aceștia (2n-1=45) se realizează o *monosomie.*

Variații ale numărului de cromosomi se pot constata atât la nivelul perechilor de autosomi — aneuploidii autosomale, cât și al gonosomilor — aneuploidii gonosomale.

Aneuploidiile au efecte multiple, diferite asupra fenotipului indivizilor — de cele mai multe ori nefavorabile, majore. Dintre anomaliile numerice autosomale, doar trisomiile la perechile de cromosomi 8, 13, 18, 21 și 22 determină sindroame în care viabilitatea noilor născuți nu este compromisă. Durata perioadei de supraviețuire este, însă, diversificată și variabilă.

Avorturile spontane sunt datorate, în proporție semnificativă, aneuploidiilor (trisomii ale cromosomilor mari, monosomii autosomale etc.).

Excesul (trisomie, tetrasomie ș.a.) sau absența (monosomie) unor cromosomi sexuali, posibil, deopotrivă, a se produce, au consecințe diferite, specifice la bărbați și femei.

Anomaliile numerice ale cromosomilor apar ca rezultat al erorilor de distribuție a materialului genetic, în cursul procesului de diviziune celulară (anafază). În consecință, celulele-fiice vor avea echipamente cromosomale inegale: una din ele un cromosom în plus, cealaltă un cromosom absent.

Non-disjuncția cromosomilor sau cromatidelor poate avea loc fie în ovogeneză fie în spermatogeneză; deci, originea anomaliilor poate fi

maternă sau paternă. (După cum s-a demonstrat, accidentele de acest tip survin, mai frecvent, în ovogeneză).

Vor rezulta, astfel, gameți anormali; zigotul format, după fecundare, va fi anormal (vezi cap. 2.2.2.).

Non-disjuncția din cursul mitozei — produsă, frecvent, în timpul diviziunilor din primele stadii embrionare — constituie cauza apariției mozaicurilor (cu două sau mai multe linii celulare, fiecare cu conținut diferit de cromosomi: normale, trisomice, monosomice). Consecințele asupra organismelor sunt diferite, ca amploare, severitate a manifestărilor (malformații congenitale pe fond genetic), fiind cu atât mai accentuate cu cât eroarea de distribuție a materialului genetic s-a produs mai precoce.

Poliploidia se exprimă prin prezența, în plus, a 1-2-3 seturi haploide (n) față de numărul normal diploid (2n). Celulele care dețin un set haploid suplimentar (2n+n; deci: 46+23=69 cromosomi) sunt *triploide*; celulele *tetraploide* sunt înzestrate cu două seturi haploide suplimentare (2n+2n) ș.a.m.d.

Configurații cromosomale poliploide se întâlnesc excepțional de rar la om. Produșii de concepție poliploizi, de regulă, nu sunt viabili, ei fiind eliminați în perioada de început a vieții intrauterine. Unele celule hepatice, cu grad de funcționalitate păstrat și, frecvent, celulele tumorale posedă garnituri poliploide.

Mecanismele de producere a poliploidiilor constau în următoarele: o tulburare în desfășurarea procesului diviziunii meiotice poate avea drept consecință formarea unui gamet diploid; rezultatul fecundării acestuia cu un gamet normal (haploid) este reprezentat prin zigot triploid (3n). Embrionul este letal.

Unele accidente ale diviziunii mitotice pot fi cauza apariției liniilor celulare poliploide (tetraploide).

Așadar, anomaliile cromosomice numerice pot avea ca moment al producerii lor perioada de formare a gameților, a zigotului sau a embrionului, fiind prezente la naștere (anomalii constituționale) și modificând, de regulă, fenotipul indivizilor.

Variații ale numărului sau structurii cromosomilor sunt, uneori, rezultate ale unor evenimente genetice survenite după naștere; aceste modificări pot apare în

timpul vieții unui individ, în celulele sale somatice, prin acțiunea unor agenți mutageni diverși sau în unele boli (îndeosebi neoplazii sau stări pre-neoplazice, anemie Fanconi, sindrom Bloom etc.).

5.2.2. Cauze ale producerii anomaliilor cromosomice.

În general, sunt dificultăți, incertitudini, în legătură cu stabilirea factorilor implicați în determinarea unor modificări ale numărului și structurii cromosomilor.

Cu certitudine, se recunoaște potențialul mutagen al *radiațiilor ionizante.* Acestea cauzează rupturi cromosomale — o condiție esențială a producerii restructurărilor materialului genetic.

Este posibil ca aceeași categorie de factori să amplifice inclusiv riscul pentru non-disjuncție cromosomală / cromatidiană.

S-a dovedit existența corelației între *vârsta mamei* și riscul de a da naștere la copii trisomici. Acesta este:

1/200 nașteri - pentru femei cu vârsta sub 30 ani
1/150 nașteri - pentru femei în jurul vârstei de 35 ani
1/100 nașteri - pentru femei cu vârsta peste 40 ani

Copiii cu trisomie la perechea de cromosomi 21 (sindrom Down) provin, cu frecvențe de 1/1550 nou-născuți de la mame foarte tinere (20-24 ani) și de 1/85 nou-născuți de la mame vârstnice (40-42 ani).

Deși mai redus, riscul formării gameților cu anomalii cromosomale la bărbat este, totuși, prezent.

În plus, riscul apariției unui descendent trisomic se amplifică (1%), după eliminarea unui produs de concepție trisomic sau nașterea unui copil cu aceeași anomalie numerică.

După cum s-a demonstrat, existența unei *anomalii cromosomice echilibrate* (translocație prin fuziune centrică, de pildă) la unul din părinți, compatibilă cu reproducerea, poate determina un risc crescut de apariție a unor dezechilibre cromosomale la descendenți, datorită formării gameților anormali.

Acțiunea unor gene care favorizează nedisjuncția cromosomilor, infecțiile virale parentale, influențele geografice, anuale, sezoniere ș.a. sunt, adesea, puse în relație cu producerea unor modificări ale frecvenței anomaliilor cromosomale (în special numerice), deși rolul efectiv al acestor factori și condiții nu este deplin elucidat.

5.2.3. Frecvența anomaliilor cromosomice

Dintre toți cei nou-născuți vii, aproximativ 1,5% dețin o anomalie cromosomică detectabilă; în plus, un procent care este dificil de apreciat prezintă, posibil, modificări cromosomale minore (monosomie și trisomie parțială ș.a.).

În urma investigațiilor citogenetice efectuate, s-a constatat că 1,2‰ dintre copii posedă aneuploidii autosomale; ei reprezintă cazurile a căror viabilitate nu a fost compromisă. Pe lângă aceștia, 2,3‰ dintre băieți au o anomalie numerică a cromosomilor de sex; anomalie gonosomală dețin și 1,3‰ dintre fete.

Remanierile structurale — translocații echilibrate, inversii — sunt relativ rare, mai frecvent producându-se fuziunea între cromosomi acrocentrici. Incidența medie, în populație, a restructurărilor cromosomale este apreciată ca fiind aproximativ 2‰.

În general, frecvența anomaliilor cromosomale în serii selecționate (de pildă, indivizi instituționalizați după criterii particularizate: medicale, juridice, sociale) crește considerabil.

Bărbații cu 47, XYY și, deopotrivă, cu 47,XXY sunt mai frecvent întâlniți printre delincvenți, decât se găsesc în populația generală, intuindu-se, astfel, o posibilă relație între formula cromosomală modificată (un gonosom în plus, la sexul masculin) și integrare socială.

De altă parte, printre copiii cu deficiențe mentale, incidența anomaliilor cromosomale este semnificativ superioară decât acea constatată la nou-născuți etc.

O parte însemnată dintre produșii care provin din zigoți cu anomalii cromosomale, nu supraviețuiesc până la momentul nașterii, fiind eliminați în perioade diferite ale dezvoltării intrauterine; situația se concretizează prin avorturi spontane. (Anomalii cromosomale s-au găsit la 50-60% dintre produșii de concepție avortați). Marea majoritate a embrionilor și fetușilor afectați genetic posedă o anomalie numerică — trisomii și monosomii autosomale, poliploidii.

La termen se nasc doar o parte, restrânsă, dintre cei citogenetic anormali; 3/5 au fenotip modificat, ceilalți dețin anomalii cromosomale echilibrate, care, de regulă, se asociază cu fenotip aparent normal.

5.2.4. Consecințele anomaliilor cromosomice

Avându-se în vedere faptul că anomaliile cromosomilor implică, adesea, pierdere sau exces de material genetic, considerăm că prin aceste condiții se produc modificări ale "dozajului genic"; schimbarea este, deci, de ordin cantitativ, deoarece "calitatea" (informația genetică) se păstrează nealterată.

Dezechilibrul genetic creat are, implicit, consecințe asupra expresiei fenotipice. În patologia umană, s-a delimitat, astfel, o categorie de sindroame induse de modificări structurale și numerice cromosomale.

Este remarcabil faptul că abaterile de la "normalitatea" genotipică determină, dincolo de manifestări particulare, unele modificări fenotipice "comune" tuturor situațiilor: tulburări de creștere pre- și postnatală, deficiențe în dezvoltarea psiho-motorie, fenomene malformative ș.a.

Se poate aprecia că intensitatea și natura *efectelor* fenotipice, provocate de perturbări la nivel cromosomal, se exprimă funcție de:

— *tipul anomaliei și dimensiunea dezechilibrului genetic.*

Este, astfel, condiționată șansa viabilității produsului de concepție. În general, supraviețuiesc embrionii cu trisomii gonosomale, trisomii ale unor cromosomi din grupa C (cromosomul 8, de pildă), trisomii ale perechilor de cromosomi 13, 18, 21, 22.

Trisomiile cromosomilor cu dimensiuni mari (grupele A și B), monosomiile autosomale antrenează limitarea timpurie a existenței embrionului.

Copiii cu anomalii citogenetice, viabili la naștere, prezintă, de regulă, un tablou plurimalformativ complex. Gravitatea dismorfismelor și mortalitatea trisomicilor este direct proporțională cu talia cromosomului implicat.

Afectarea psihicului (deficit mental), tulburările în dezvoltarea psihomotorie, deficitul neurosenzorial ș.a., reprezintă, deopotrivă, unele dintre consecințele majore în situațiile evocate, fiind, uneori, între primele manifestări observate.

— *conținutul genic și activitatea genetică a cromosomului implicat.*

Faptul că între indivizii purtători ai unor configurații cromosomale diferite există deosebiri fenotipice — cazurile particularizându-se — constituie dovada specificității conținutului genic al cromosomului. Cunoscând "legătura", apare utilizabil sensul invers al relației: bănuim tipul de anomalie cromosomică, care constituie cauza unui sindrom, după aspectul clinic particular al "cazului" (de pildă, fenotipul subiecților cu sindrom Down sugerează anomalia genetică: trisomie 21).

Se consideră că gravitatea expresiei fenotipice este în legătură cu "activitatea" materialului genetic; efectele majore ar fi provocate, în special, prin implicarea cromosomilor cu conținut de gene "active".

— *tipul de celulă afectată: gametică sau somatică.*

Fără îndoială, dezechilibrul genetic al gametului va fi regăsit în zigot; acesta preia anomalia de la celula sexuală anormală, angajată în fecundare. Consecința majoră constă în dezvoltarea unui individ "ne-normal", cu un sindrom pluri-malformativ structurat pe o bază genetică.

În situația în care este afectată o celulă somatică, aceasta poate constitui "punctul inițial" pentru formarea unor clone anormale — prin transmiterea anomaliei cromosomale celulelor-fiice (exemple: geneza unor neoplasme, fenomenul de îmbătrânire ș.a.).

CAPITOLUL VI

STRUCTURA GENETICĂ A POPULAȚIILOR

6.1. POPULAȚIE GENETICĂ. CUPLURI

Lumea vie umană este constituită dintr-un număr mare de individualități; fiecare posedă, mai mult decât însușiri comune speciei, trăsături "personale" — genotipice și fenotipice — ca expresie a fenomenului de variabilitate.

În raport cu unele criterii și condiții particulare, în cadrul speciei s-au delimitat grupări populaționale. Fiecare dintre acestea reprezintă, în fapt, un ansamblu de indivizi la care se recunosc ascendenți comuni și cu asemănări morfo-funcționale. Într-un grad mai accentuat sau mai redus, între membrii comunității există apropieri genetice.

Populația genetică reprezintă un "grup" de indivizi care posedă un fond comun de gene (genofond), trăiesc într-un habitat comun, stabilesc legături fără a-și selecta partenerii de sex opus (la "întâmplare" — panmixie), între membrii componenți se realizează schimb de informație genetică.

Din punct de vedere genetic, ***individul*** reprezintă o "asociere temporară și specifică de gene", din cadrul genofondului caracteristic populației căreia îi aparține; structura sa genetică se constituie din combinarea materialului ereditar provenit de la cei doi părinți[1].

[1] după Covic

Un cuplu parental se poate realiza prin una din modalitățile:

p a n m i x i e — constând în legătura întâmplătoare a persoanelor de sex opus din populație. Este un fenomen caracteristic, în special, grupurilor populaționale mari, unde se exprimă în mod pronunțat posibilitatea unui individ de a se încrucișa cu *oricare* altul diferit ca sex.

Legătura panmictică realizează condițiile schimbului de gene între indivizii componenți ai populației; prin fenomene de recombinare și segregare a genelor se creează la descendenți starea de heterozigoție.

Panmixia are, deci, semnificație biogenetică; ea contribuie la determinismul unicității genetice a fiecărui individ; constituie o premisă a variabilității genetice, între limite foarte largi, a populației.

c o n s a n g u i n i t a t e — constând în stabilirea relației de cuplu genitor între persoane înrudite biologic.

Având în vedere unele apropieri genotipice între parentali, proporționale cu gradul de înrudire, se accentuează, astfel, posibilitatea de producere a stării de homozigoție la progeni, (contrar procesului în care indivizii de sex opus realizează cuplurile de genitori la întâmplare).

Legăturile consanguine se stabilesc, cu precădere, în populații cu număr restrâns de indivizi; unul din efecte constă în diminuarea frecvenței variațiilor individuale.

*

Când componența populației rămâne nemodificată, "constant staționară", proporția relativă a diferitelor genotipuri se stabilizează, de la o generație la alta.

> *O populație se află în stare de* echilibru *atunci când are un efectiv uman nelimitat, nu se produc fenomene ample "de grup" (migrații, încrucișări între diverse populații ș.a.), care ar putea modifica frecvența genelor, legăturile între indivizi se realizează la întâmplare (panmixie); aceste condiții au fost considerate semnificative pentru raționamente matematice, prin care s-a calculat frecvența genelor și genotipurilor în populație (legea Hardy-Weinberg).*

6.2. MODIFICĂRI ALE ECHILIBRULUI GENETIC

Unii *factori — cantitativi și calitativi — pot zdruncina echilibrul genic* (general) uman. Modificări ale frecvenței genice și genotipice în populație pot fi provocate de:

mutații — a căror număr (teoretic) posibil este imens. Rata de mutație nu a fost stabilită cu certitudine. Se apreciază, însă, că părinții transmit descendenților între 3 și 100 mutații per genom haploid.

> *Caracterele determinate de mutații pot fi: favorabile (utile), neutre sau defavorabile (dăunătoare, letale). Se înregistrează, în general, o frecvență semnificativ crescută a genelor mutante nefavorabile, fenomenul fiind în legătură cu numărul superior al agenților posibil mutageni chimici și radiațiile ionizante; se adaugă vârsta parentală avansată, care favorizează acumularea mutațiilor și, corespunzător, o creștere a incidenței acestora la descendenți.*

Tendința de a se modifica echilibrul genic în populație datorită mutațiilor nefavorabile este contracarată de efectul selecției; acestea sunt eliminate treptat — până la un "prag" inferior, care exprimă un aparent echilibru.

selecție — prin cele două condiții de realizare: spontană (s. naturală) și dirijată de om (s. artificială).

Selecția naturală intervine efectiv prin favorizarea fenotipurilor utile pentru individ sau specie, eliminând variațiile nefavorabile acestora; sunt "menținuți" doar indivizii cu cea mai ridicată capacitate de reproducere. Selecția naturală constituie, în ultimă instanță, o problemă de natalitate și mortalitate diferențiată, concretizându-se prin diminuarea sau creșterea "aptitudinii biologice reproductive" a indivizilor cu mutații.

Selecția naturală operează asupra fenotipului și, implicit, asupra genelor care îl determină; în consecință, genele fără efecte fenotipice (recesive, aflate în cuplu alelic heterozigot) nu sunt expuse rigorilor selecției.

> *Capacitatea biologică de supraviețuire și reproducere este diferită pentru fiecare genotip.*
>
> *Teoretic, pentru oricare mutație cu efecte defavorabile sau letale în forma homozigotă se creează situația de a fi eliminată. Totodată,*

restrângerea posibilității de transmitere a genei mutante, prin efectul selecției naturale, se realizează în condițiile instituite de: mortalitate în diferite etape ale dezvoltării individuale (intrauterin sau postnatal); limitare a perioadei de reproducere; infertilitate.

În schimb, frecvența unei mutații nefavorabile se poate amplifica și ca urmare a diminuării eficienței selecției naturale. Succesele pe tărâm medical au contribuit inclusiv la reducerea eficacității selecției naturale; aceasta, deoarece mulți dintre indivizii cu afecțiuni ereditare supraviețuiesc și se reproduc, asigurând circulația genei (exemplu, în numeroase boli metabolice: fenilcetonurie, galactozemie ș.a.).

Selecția artificială apare ca un proces care se realizează în mod conștient, cu scopuri bine stabilite. O diminuare a frecvenței genelor anormale ar putea fi obținută prin:

descurajarea legăturilor consanguine — care sunt favorabile apariției homozigoților;

limitarea tendințelor reproductive ale indivizilor cu afecțiuni ereditare sau "purtători" de genă anormală — prin intervenții acceptate de aceștia: sfat genetic, avort selectiv (provocat) ș.a.;

limitarea vârstei de procreare — în scopul diminuării riscului de acumulare a unor mutații transmisibile la descendenți.

încrucișare asortativă — care reprezintă legătura stabilită "neîntâmplător", preferențial, între persoane înrudite (consanguinitate) sau cu caractere genetice ori fenotipice asemănătoare. După constituirea cuplurilor, în asemenea condiții, crește posibilitatea realizării stării de homozigoție la descendenți; în consecință, se amplifică procentul persoanelor cu afecțiuni recesive.

Într-o populație unde se manifestă tendințe de reducere a frecvenței căsătoriilor panmictice, dar există "preferință" pentru legături consanguine, echilibrul genetic se modifică.

Încrucișări în conformitate cu modul evocat au loc, de regulă, între persoane de sex opus aparținând unor populații restrânse numeric, care alcătuiesc un i z o l a t. *"Izolatul" apare ca grup uman cu efectiv redus, între membrii căruia există un grad accentuat de înrudire; în cursul generațiilor, indivizii constituienți au "schimbat puține gene" cu alte populații, frecvente fiind căsătoriile în interiorul comunității.*

Existența izolatelor este determinată de condiții și conjuncturi diverse: geografice (impuse de bariere naturale), sociale (datorită apartenenței membrilor la o anumită clasă, castă, familie) culturale

(în raport cu valorile culturale specifice grupului), etnice, religioase, rasiale, politice ș.a.

Nerealizarea schimbului de gene cu alte populații poate fi totală (izolate "închise") sau parțială (izolate "deschise").

Izolatul se dovedește a fi un cadru particular, favorizant pentru manifestări patologice pe fond genetic; pentru acestea, este caracteristică incidența mare a cazurilor cu stări de boală (Exemplu: într-o populație "izolată" din Elveția, au fost identificate peste 150 persoane cu surditate și altele cu hipoacuzie, în doar 143 familii; în populația generală, afecțiunea senzorială se manifestă cu o frecvență de 1-1,5‰.

Exemplu: idioția amaurotică (boala Tay-Sachs) — afectare cerebrală în contextul unei erori metabolice — se manifestă, aproape exclusiv, în populația de evrei askenazi, cu frecvență de 1:4000 nou-născuți. În alte populații, boala este rară — 1:500.000 n.n. etc.

migrație — care constă în transfer de gene de la o populație la alta, diferită genetic; procesul are loc prin deplasarea unor grupuri de indivizi, semnificative ca valoare a efectivului, pentru a contribui — prin fondul de gene pe care le vehiculează — la modificarea frecvențelor alelice și diversificarea genotipurilor în populația care i-a "integrat".

Emigrarea indivizilor cu anumit genotip conduce la diminuarea frecvenței unor gene în populația din care s-au deplasat. Din contra, efectul imigrării unor grupuri umane constă în îmbogățirea constelației de gene a populației gazdă.

S-au găsit, astfel, explicații cu privire la limitele și frecvențele distribuției populaționale — în diverse areale geografice — unor caractere fenotipice cu determinism "pur" genetic (sisteme eritrocitare, de pildă), unor malformații congenitale (defecte de tub neural) ș.a.

derivă genetică (drift genetic) — prin care modificarea frecvențelor genice apare ca un rezultat al "dispariției" unor gene și "fixării" altora. Echilibrul genic este, astfel, perturbat.

Fenomenul se produce în anumite circumstanțe și, de regulă, este constatat în populațiile de dimensiuni mici.

Astfel, dacă unele gene cu frecvență redusă într-o populație, nu sunt angajate în procesul fecundării — nefiind transmise, deci, în descendență — există riscul "pierderii" acestora, în cursul a câteva generații. Viteza cu care se desfășoară procesul este dependentă de limitele de extensiune ale populației, fiind mai accelerată în

comunități umane cu efectiv redus. În populațiile mari, fenomenul nu apare semnificativ.

Prin acest mecanism, s-ar explica exprimarea valorică particulară a frecvențelor unor caractere sau boli, în grupuri populaționale izolate.

6.3. HOMEOSTAZIA GENETICĂ

Această noțiune semnifică proprietatea unei populații de a-și *menține echilibrul genetic*, rezistând, astfel, tendinței de variație bruscă a fondului de gene.

Așa cum a fost evocat, selecția realizează o modificare a frecvenței genelor într-o populație, prin eliminarea fenotipurilor neadaptate condițiilor mediului; se menține fondul de gene care conferă indivizilor un potențial adaptativ semnificativ.

Homozigoția este inferioară heterozigoției în ceea ce privește asigurarea capacității de adaptare a indivizilor. Homeostazia se exercită în condițiile predominanței organismelor heterozigote, opunându-se apariției unor populații omogene.

Așadar, ca expresie a homeostaziei genetice se manifestă tendința de eliminare a caracterelor extreme ("de limită") — care reduc sau anulează capacitatea de adaptare la condițiile mezologice — totodată, de stabilire a fondului de gene în jurul valorilor medii a exprimării fenotipice.

Devine explicabilă, de pildă, șansa mai redusă de vitalitate și viabilitate a copiilor sub- și supraponderali, comparativ cu cei care se nasc cu greutate apropiată de media statistică; starea primilor a implicat, între alți factori cauzali, pe cei genetici.

6.4. POLIMORFISMUL

Populația umană este constituită din indivizi care se diferențiază prin structuri genetice. Această stare rezultă inclusiv din faptul că aceeași genă, pentru un caracter, este, uneori, reprezentată prin una sau mai multe alele. Genele pot realiza, astfel, genotipuri cu valoare selectivă diferită, care coexistă în același habitat.

Caracterizarea genetică a unei populații cuprinde referiri la frecvența genelor implicate în condiționarea unor caractere; în general, unele dintre alele

apar relativ frecvent, altele relativ rar. O genă poate fi considerată polimorfică dacă este prezentă la cel puțin 1% (după alte păreri, 0,1%) dintre indivizii unei populații.

O mutație "nouă" constituie o premisă pentru polimorfism. Soarta (evoluția) acesteia va fi decisă de selecție.

Se pare că cel puțin o treime dintre genele structurale sunt polimorfice. Indivizii sunt heterozigoți pentru gene care determină proteine distincte; pot exista, deci, două sau mai multe variante structurale sau funcționale ale unei proteine date.

Întreaga diversitate umană, inclusiv răspunsul particular la diverși factori de mediu sunt, astfel, explicate.

Se consideră că polimorfismele sunt de două tipuri: echilibrate ca situație în care raportul dintre cele două alele rămâne constant de-a lungul unui mare număr de generații și tranziente, atunci când, o perioadă oarecare, genele alele se mențin în echilibru, apoi una dispare.

Polimorfismul se caracterizează prin:

s p e c i f i c i t a t e — *corespunzător faptului că selecția acționează specific și intens în anumite etape ontogenetice, mai atenuat în altele;*

i n t e r m i t e n ț ă — *corespunzător faptului că selecția acționează diferențiat: intens în unele generații, atenuat în altele;*

p l a s t i c i t a t e — *corespunzător faptului că selecția operează condiționată fiind de mediul ambiant sau frecvența genelor;*

d i m i n u a r e — *datorită implicării unor elemente și condiții care modifică (reduc) încărcătura de segregare.*

În populație, variația caracterelor morfologice (cantitative) este constatabilă; ea corespunde unei diversități genetice (poligenotipie) ample, caracteristică elementelor în cauză și cadrului de exprimare. Diferențele apar între oricare dintre caracterele morfotipice controlate poligenic, cu dependență variabilă față de factorii de mediu.

Polimorfismul morfologic se admite prin recunoașterea mai multor variante morfologice existente la indivizii care reprezintă obiecte ale comparației.

Polimorfismul biochimic nu modifică, aparent, morfologia organismului; diversitatea se exprimă la nivel molecular, enzimatic, al proteinelor de structură, eritrocitar etc. De altfel, varietatea individuală biochimică este un fenomen frecvent constatat; aceeași funcție enzimatică poate fi îndeplinită de compuși enzimatici diferențiați, de la un individ la altul.

În raport cu globalitatea organismelor umane, se constată inclusiv *polimorfisme citologice (cromosomale).* Fenomenul se exprimă prin existența

variantelor citogenetice, îndeosebi structurale, angajând aproximativ 5-7% dintre indivizii "normali" ai populației.Unele tipuri de modificări, "discrete", dar mai numeroase, nu pot fi identificate decât prin tehnici specializate.

> *Nu este dificil de constatat, deci, diferențe între indivizi, în ceea ce privește aspectul (dimensiuni, colorabilitate etc.) constricțiilor secundare ale unor cromosomi, aspectul regiunilor satelitare ale cromosomilor acrocentrici (prezența sau absența sateliților, dimensiunile sateliților, morfologia lor), lungimea brațelor unor cromosomi (de exemplu, brațul lung al cromosomului Y) ș.a.*

Cunoștințele în legătură cu tipul și distribuția unor particularități sesizate în echipamentul cariotipic se dovedesc necesare în perspectiva evitării confuziilor apreciative, interpretative, între ceea ce este, în realitate, "normal" și "patologic".

Deoarece aceste "atribute" individuale sunt constante și se moștenesc, după regulile mendeliene, pot fi utilizate ca "markeri" genetici, în situațiile care se impun.

CAPITOLUL VII

IDENTIFICAREA NATURII CARACTERELOR

Pentru confirmarea participării elementelor genetice în determinismul unui caracter sunt luate în considerare rezultatele, probatorii, ale unor investigații specifice; în particular, subordonat aceluiași scop, o gamă metodologică diversificată — studiul familiei, studii gemelare, studii de adopțiune, studii de linkage cu markeri genetici, investigații biochimice — a avut ca pretext de aplicare trăsături psihice și, prin extindere, psihopatologice.

Intențiile proiectează, în plus, identificarea eventualelor gene de condiționare a susceptibilității pentru manifestări psihiatrice.

7.1. METODE SPECIFICE DE STUDIU

Cele mai cuprinzătoare observații provin din *studii familiale*. Exprimarea unui caracter (afecțiune) la mai mulți membri înrudiți biologic ar reprezenta, aparent, premisa pentru recunoașterea eredității sale; în context patologic, riscul constituenților familiei de a fi afectați trebuie să fie superior celui din populația generală.

Obișnuit, deși parțial valabil, se bănuiește că tulburarea este ereditară dacă apare în două generații succesive.

> *Condiția se aplică, cu deosebire, pentru cazul caracterelor determinate de o genă mutantă dominantă; caracterele recesive nu sunt manifeste, de regulă, la ascendenți, fiind variabil prezente în fratrie.*

Presupunerile asupra determinanților unei manifestări pot avea o multiplă orientare: factori genetici sau de mediu sau ambii; în ultima eventualitate, implicarea acestora poate fi inegală, uneori fiind mai importanți primii din cei numiți, alteori ceilalți.

Efecte similare — incidența superioară a tulburărilor în cadrul generațiilor care se succed — pot fi provocate, însă, de factori repetitivi, comuni din mediu.

De altă parte, neidentificarea unui model, conform regulilor de transmitere (mendeliană) a caracterelor, nu infirmă originea genetică a lor, avându-se în vedere posibila determinare multifactorială.

Doar un număr de observații suficient de mare, privind incidența familială a caracterului, ar putea sugera (confirma) originea genetică a acestuia. Așa, se poate exclude ipoteza despre "întâmplarea" ca un caracter să se manifeste în rudenie biologică.

Efectuarea anchetei familiale reprezintă o condiție de care depind posibilitățile de: stabilire a naturii "particularității" în cauză, urmărire a modului de transmitere și precizare a variabilității manifestărilor sale.

În mod obiectiv, cercetările familiale exclusive nu oferă rezoluții absolute, deplin acceptabile.

Studiul de comparare a celor două tipuri de *gemeni* (monozigoți și dizigoți) permite constatări semnificative; între acestea, cu privire la prezența unui caracter, normal sau anormal, la ambii gemeni dintr-o pereche (concordanță) sau doar la unul dintre ei (discordanță).

Aprecierile, în acest cadru, pornesc de la premisa că un caracter apare constant la monozigoți și într-o proporție mai redusă la dizigoți.

În consecință, este de înțeles că ratele diferite ale concordanței — accentuată la monozigoți, diminuată la dizigoți — se alătură dovezilor privind participarea genetică în determinismul caracterului. Rezultă, totodată, că ponderea factorului genetic este cu atât mai mare cu cât gradul de concordanță a primilor este mai superior.

Deosebirile între caractere, la gemenii monozigoți, sunt atribuite influențelor mezologice, sub toate formele sale; diferențele între gemenii dizigoți sunt considerate ca expresia interacțiunii ereditate-mediu.

Condițiile de creștere — împreună sau separat — a gemenilor dintr-o pereche oferă elemente particulare de referință. Se admite că un caracter este condiționat îndeosebi genetic dacă concordanța monozigoților este sensibil egală, indiferent dacă aceștia sunt expuși condițiilor ambientale identice sau diferite; influența mezologică apare mai accentuată, însă, dacă concordanța pentru caracter este semnificativ mai redusă la perechile separate decât la cele ale căror membri împart un mediu comun.

Pentru scopurile evocate, studiul gemenilor este util, fără a satisface, însă, în totalitate, rigorile interpretative. De acea, valoarea sa nu poate fi absolutizată.

> *Una din condițiile decisive ale acurateței metodei, semnificației rezultatelor este diagnosticul precis al stării de zigotism.*
>
> *Unele limite sunt impuse de influențe particularizate ale mediului: condiții existențiale identice determină asemănări între gemeni dizigoți, iar diferențele ambientale accentuează deosebirile — îndeosebi psihice — între gemeni monozigoți.*

Chiar prin considerarea totalității condițiilor limitative, este practic irealizabilă demonstrarea efectului factorilor genetici, datorită imposibilității disocierii acestora de influențe ale factorilor prenatali.

Totodată, această categorie de observații nu oferă posibilitatea evaluării numărului genelor implicate și de apreciere a rolului acestora.

Studiul *adoptaților,* a familiilor de origine (biologică) și a familiilor de adopțiune sunt considerate inițiative de valoare ale strategiei subordonate scopului de separare a efectelor posibile ale celor două categorii de influență: ereditate și mediu. În acest cadru investigator, se intenționează examinarea copiilor separați de părinții naturali, la scurt timp după naștere și integrați în medii adoptive. Caracterele psihologice, normale sau anormale, sunt corelate cu cele ale cadrului biologic de apartenență — pentru considerații asupra efectelor genetice — respectiv cu ale rudelor dobândite prin adopțiune — pentru a constata efectele influențelor ambientale. Asemănările comportamentale, între copii separați și rude biologice, de pildă, nu pot fi interpretate decât ca o exprimare sub semnul eredității.

De regulă, studiile de adopțiune oferă elementele care fac posibilă disjuncția efectelor factorilor ambientali și genetici, condiție promițătoare pentru rezolvarea conflictului între "natură" și "mediu" în determinismul comportamentului uman. În plus, condițiile metodologice specifice permit disocierea consecințelor influențelor genetice și exogene prenatale de efectele factorilor mezologici postnatali. Apare, totodată, posibilă aprecierea efectelor diferențiate, având în vedere varietatea gamei combinative a factorilor ereditari și exogeni la care sunt expuși, în general, adoptații.

> *De altfel, manifestărilor comportamentale diferite, în raport cu un fond genetic dat, expus la condiții diferite de mediu, exprimă nuanțări ale fenomenului de interacțiune ereditate-mediu.*
>
> *Cu deosebire, acest tip de observație a fost utilizat pentru a demonstra importanța relativă a "zestrei ereditare" și complexului*

ambiental în determinismul capacității intelectuale. În aceleași condiții de investigare s-au încercat delimitări etiologice pentru diferite entități psihopatologice, aducându-se dovezi despre rolul eredității în alcoolism, tulburări de personalitate, tulburări afective, schizofrenie, tulburări psihosomatice ș.a.

Semnificația rezultatelor ar putea fi influențată, între altele, de particularitățile criteriilor de selectare a probanzilor și, eventual, nereprezentativitatea unor medii adoptive. Alegerea, pentru exemplificare, doar a "extremelor", bine conturate, din fondul dispersat al cazurilor, deși nu modifică sensul expresiei, contribuie însă la accentuarea participării unui factor (genetic, de pildă). De altă parte, restrângerea spectrului de variație a mediilor de adopțiune considerate — adică, excluderea selectivă a unora — ar putea limita posibilitățile interpretative asupra corelației între factorii mezologici și psihopatologia adoptaților etc.

Alte tipuri de studii iau în considerație semnificația rezultatelor provenite din observații asupra fenomenelor de asociere și linkage genetic.

Asociere se consideră a fi, atunci când o trăsătură specifică se manifestă mult mai frecvent la o persoană cu tulburare (psihică, de pildă), decât în populația generală. Această situație exprimă efectul pleiotropic al unei gene; ea reprezintă suportul informațional pentru un caracter identificabil (antigen sanguin particular, de exemplu), dar condiționează inclusiv manifestarea stării de boală.

Noțiunea de *linkage* decurge din dispunerea liniară a genelor pe cromosomi; intuim, astfel, faptul că genele apropiate au șanse mai mari de a fi moștenite împreună, de membrii generației următoare. În această conjunctură, două trăsături determinate genetic (de genele învecinate) se transmit "concomitent". Una din gene, a cărei localizare pe cromosom este stabilită, servește ca marker; ea condiționează un caracter ușor identificabil (discromatopsie, de pildă). Se deduce, deci, natura (genetică) a factorului care determină tulburarea psihică doar existând dovada transmiterii simultane a celor două manifestări fenotipice: genele discutate sunt situate pe același cromosom.

7.1.1. Gemenii

Aproximativ 1% dintre sarcini, la specia umană, sunt gemelare. Aceasta este considerată valoare medie de referință, deoarece, în legătură cu situația prezentată, există și diferențe geografice, mai mult sau mai puțin importante.

Gemenii sunt de două tipuri: *monozigoți* (univitelini, identici) și *dizigoți* (bivitelini, fraternali). Cei mai mulți (aproximativ 2/3) aparțin celei de-a doua categorii; jumătate dintre aceștia au sex identic, iar cealaltă jumătate sexe opuse. Numai 30% dintre toți sunt, așadar, monozigoți; ei au, totdeauna, același sex.

Gemenii care provin dintr-un singur ou — monozigoți — au aceeași "zestre" genetică. Ei apar ca "unul copia celuilalt".

Gemenii dizigoți rezultă din fecundarea simultană a două ovule, de către doi spermatozoizi. Structurile genetice ale acestora sunt diferite, ca ale fraților și surorilor între ei.

Diagnosticul diferențial al gemenilor poate fi stabilit prin: studiul membranelor fetale; metoda polisimptomatică.

Un criteriu, adesea eliminatoriu pentru recunoașterea stării de zigoție, este sexul; când constituenții unui cuplu gemelar au sexe opuse, în mod cert, aceștia sunt dizigoți. Gemenii cu același sex pot fi — cu probabilitate egală de reprezentare — monozigoți sau dizigoți.

Studiul membranelor fetale — *amnios, corion, placentă — oferă o posibilitate aproape sigură de a recunoaște tipul gemelarității. De regulă, gemenii dizigoți au membrane complet separate, dar nu se exclud și alte moduri de dispoziție ale acestora. Diagnosticul de monozigoție este cert doar în situația prezenței unui singur corion (75% din cupluri, existența a două corioane (25% din cazuri) nu poate exclude, totuși, monozigoția.*

De aceea, examenul placentei și al membranelor fetale trebuie făcut cu multă atenție. Oricum, cercetarea are doar rol orientativ.

Cel mai adesea, diagnosticul de zigoție este stabilit după naștere; metoda polisimptomatică *constă în observarea și compararea unui număr cât mai mare de caractere, deținute de gemenii care alcătuiesc cuplul.*

Monozigoții prezintă similitudini morfologice remarcabile, dar pot exista asemănări evidente și între dizigoți. Identice, la primii, sunt grupele sanguine, grupele serice și enzimatice, antigenii din sistemul HLA, sensibilitatea gustativă la feniltiocarbamidă (PTC)... — în general, caractere condiționate monogenic; de asemenea, toleranța la

grefe reciproce de piele. Se aduc, astfel, dovezi de certitudine, deoarece pentru caracterele evocate, monozigoții sunt totdeauna concordanți.

Alte însușiri pot fi influențate, parțial, de mediu (intrauterin) și, în această situație, ele sunt aproape identice la gemenii univitelini. De pildă, coeficientul de corelație a numărului de creste dermice, în desenele palmare, este de 95% la monozigoți și 49% la dizigoți etc.

Despre cauzele care favorizează gemelaritatea, cunoștințele sunt relativ limitate. Probabilitatea apariției sarcinilor dizigote crește, paralel cu vârsta mamei, fiind de aproximativ două ori mai mare la femei între 35-39 ani decât la cele tinere. Fenomenul este, posibil, influențat și de unii parametri fiziologici ai mamei sau de alimentație.

În legătură cu tendința de concentrare a gemenilor dizigoți, observată în unele familii, a fost invocat factorul genetic, considerându-se că, probabil, se moștenește predispoziția la dublă ovulație.

Nu se cunosc cu certitudine condițiile care determină apariția sarcinilor gemelare monozigote.

CAPITOLUL VIII

FACTORUL GENETIC ÎN MANIFESTĂRI PSIHICE UMANE

8.1. PERSONALITATE

În general, se acceptă că intenția de definire a personalității întâmpină reale dificultăți, datorate, în parte, complexității problemei sau insuficiențelor metodologiei exploratorii. Dincolo de inexistența unei formulări definitorii unanim admise, se poate înțelege, însă, că noțiunea în cauză semnifică "un ansamblu de trăsături morale și intelectuale, de însușiri și aptitudini sau defecte care caracterizează modul propriu de a fi al unei persoane, individualitatea sa comparativ cu alte persoane" (Gorgos).

Personalitatea a constituit, de regulă, obiectul unui descriptivism amplu. Configurația sa a putut fi, însă, exprimată printr-un număr stabil de trăsături de bază.

Acesteia i se atribuie un anumit grad de permanență, o dinamică și economie proprie. Despre personalitate nu se poate vorbi, deci, fără recunoașterea unei anumite stabilități a conduitelor, o constanță atitudinală într-o situație dată; ea păstrează un coeficient de unitate, continuitate și rezistență de-a lungul istoriei individuale.

> *S-a considerat, între altele, ca element structurant major al său, obișnuința; rezultatele obișnuințelor deprinse în cursul dezvoltării ar promova personalitatea individuală, a cărei dinamică ar fi asigurată de pulsiuni; orientarea activității, susținută de pulsiuni, se datorează învățării* (teoria neobehavioristă).

De altă parte, personalitatea apare proiectată prin istoria devenirii pulsiunilor primare (teoria psihodinamică, psiha — nalitică).

Pe alte coordonate, se consideră, ca factori predominanți ai organizării personalității, mediul social și cultural; dinamica personalității ar fi provocată de presiunea socială. În aceeași condiție de înțelegere, personalitatea este definită ca "organizare dinamică a sistemelor psihice și individuale, care permit și determină adaptarea la condițiile sociale ale individului" (Allport) (teoria socială).

Personalitatea, ca "structură compusă din elemente a căror natură apare diferită", este considerată de psihologi drept o problemă centrală de studiu și interpretare și, în apropiată măsură, creează interes în cadrul psihiatric; acest din urmă domeniu numit, își găsește, astfel, repere ale "normalității" pe care le opune stării de boală. Pentru că personalitatea reprezintă nu numai structura de rezistență a vieții psihice normale ci și terenul tulburărilor mentale, cărora le va imprima amprenta proprie.

Se consideră, de majoritatea celor competenți în problemă, că personalitatea nu este un dat al individului ci este, mai ales, "dobândită", modelată în raport cu timpul. Totodată, ea nu poate fi concepută ca dezvoltându-se printr-un simplu proces pasiv, de "maturizare", ci activ, dezvăluindu-se prin "ceea ce omul face". Caracteristicile personalității umane se structurează în cadrul dezvoltării ontogenetice, "în procesul interacțiunii active cu lumea obiectivă, în primul rând cu mediul său social. În personalitatea individului se reflectă sistemul relațiilor sociale în care acesta se formează și se dezvoltă" (Roșca).

Cu alte cuvinte, personalitatea umană nu se poate forma și dezvolta fără influențe ambientale, educaționale și culturale. Elementul de acțiune al mediului asupra formării personalității este educația. "Cultura societății în care este integrat individul constituie ereditatea lui socială" (Linton).

În aceste condiții, limitele dezvoltării psihice sunt foarte largi; experiențele trăite pot modifica cele anterioare și la rândul lor pot suferi modificări, rezultatele fiind o reorganizare a raporturilor.

Personalitatea desemnează o "organizare unitar-dinamică ale celor mai reprezentative trăsături ale individului" (Pamfil), un nivel superior de exprimare a existenței psihice, *marcată de unicitatea ființei umane.*

Noțiunea de personalitate implică referiri la organizarea interioară proprie a însușirilor psihologice, cognitive și atitudinale, deci, la particularități psiho-individuale în baza cărora ne manifestăm specific, deosebindu-ne unul de altul.

Este impropriu, totuși, a vorbi despre o ereditate a personalității, în sens strict. Apare probabilă o *predispoziție* pentru anumite dezvoltări psihice, care se implică în noțiunea prezentată; caracterul polivalent al acestora (predispoziții) face ca, în anumite condiții ambientale, să determine moduri de exprimare corespunzătoare. Premisele unei dezvoltări pluridirecționale există, deci.

Dintre componentele psihice interne ale personalității se recunoaște caracterul constituent și, deci, în mare măsură ereditar, al unor coordonate ale *temperamentului* — considerat a reprezenta baza psihofiziologică a caracterului, premisa morfofuncțională a aptitudinilor. Reactivitatea este o componentă a temperamentului, atributele sale — grad, ritm, amploare — dovedindu-se, într-o proporție semnificativă, înnăscute. Aceasta reprezintă o latură — între altele — cu nuanță biologică, a cadrului complex determinativ al personalității.

8.2. INTELIGENȚĂ

8.2.1. Definire, coeficient intelectual, dovezi ale endogenității, substrat organic, condiții exogene.

Trebuie să recunoaștem, o definiție clasică a inteligenței nu există. Dar, potrivit considerentelor despre această categorie psihologică, dispunem de posibilitatea de a înțelege că ea se reprezintă, în principal, prin ''...abilitate cognitivă în descoperirea relațiilor între lucruri și fenomene, prin surprinderea ierarhiei acestor relații, a ordinii lor într-un domeniu, sistem sau împrejurare de viață, prin capacitatea de a sesiza esențialul. Inteligența se exprimă, deci, ca o atitudine generală care se exercită, în special, în rezolvarea problemelor, indiferent de natura lor teoretică sau practică, angajînd și alte funcții sau procese psihice (percepția, atenția, memoria, imaginația)'' (Gorgos). Enunțul definitoriu cuprinde, totodată, referiri la organizarea de ansamblu a proceselor psihice individuale, modul și gradul în care acestea interferează pentru realizarea finalității unor acțiuni.

Evaluarea nivelului intelectual individual se realizează prin intermediul testelor psihologice; ele conduc la stabilirea unui coeficient intelectual (C.I.;I.Q.-intelligence quotient). Această variabilă, acceptată ca indicator global al inteligenței, exprimă valoarea raportului între "vîrsta mentală" (VM) și "vîrsta cronologică" (VC), înmulțită cu 100 adică:

$$C.I. = VM/VC \times 100$$

În condițiile în care vîrsta mentală este inferioară vîrstei cronologice, reiese din "calcul" că inteligența unui individ se situează sub nivelul normal. Un coeficient cu valoare 100, exprimă, de pildă, o stare de "normalitate" sau "medie" a subiectului investigat.

Conform parametrilor de evaluare (C.I.) ai scării (Standford-Binet), dezvoltarea intelectuală poate fi apreciată în raport cu următoarele limite: 1-25 idiot; 25-50 imbecil; 50--70 debil mental; 70-80 limita subnormalului; 80-100 normal; 100-120 superior; 120-140 peste superior; mai mult de 140, dotat excepțional.

Coeficientul intelectual "stabilește" locul individului, corespunzător capacităților sale mentale, prin comparație cu indivizi de aceeași vîrstă.

Aparent, valoarea C.I. se menține constantă de-a lungul vieții, suferind, în timp, modificări relativ minore, în plus sau în minus.

Într-o populație dată, distribuția coeficienților de inteligență este normală *(curba lui Gauss). În gruparea de indivizi neselecționați, etalarea valorilor C.I. realizează o formă de clopot, media fiind 100 (fig. 37).*

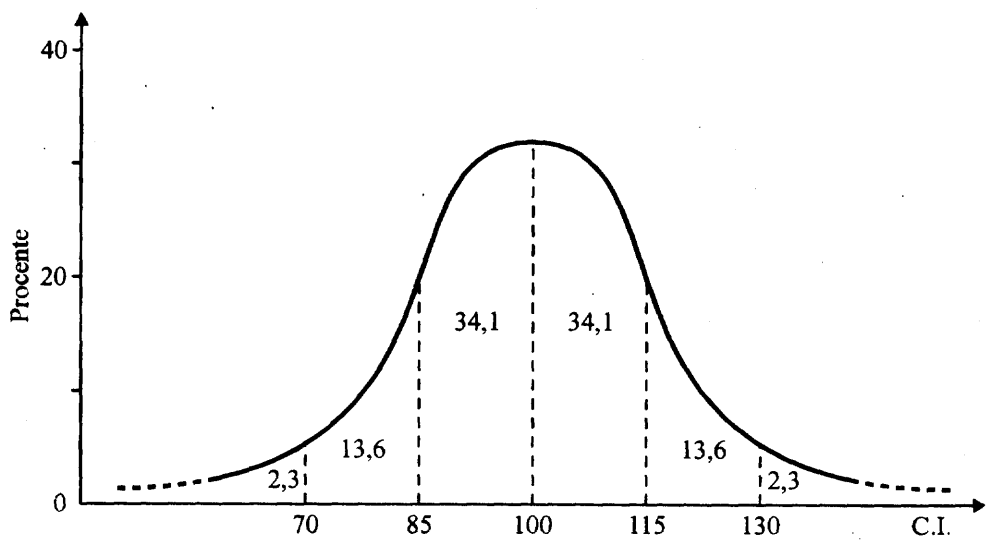


Fig. 37 - Curba distribuției normale a coeficienților într-o populație (după Larmat) 1977)

Curba este aparent simetrică. Aproximativ 70% din efectivul populațional au C.I. cuprins între limitele 85 respectiv 115. În proporții sensibil egale, dar care descresc spre extremitățile curbei, se află indivizi cu niveluri superioare ale inteligenței respectiv cu deficit mental, mai mult sau mai puțin accentuat.

Testul specific utilizat nu corespunde, integral, exigențelor unei evaluări a inteligenței, deși, prin ansamblul probelor (itemuri) aplicate se propune dozarea "capacității intelectuale globale" a subiectului, "inteligenței generale" a acestuia — de fapt, un conglomerat de abilități.

După unele aprecieri, inteligența (astfel) "măsurată" nu-și găsește decît parțial acoperire, în raport cu totalitatea aptitudinilor cognitive. Posibilitățile intelectuale ale subiectului par mai bine exprimate într-o terminologie cu referire la aptitudini *particulare; în ansamblu, sunt recunoscute cel puțin șase capacități distincte: verbală, facilitate verbală, spațială, numerică, de raționament, memorie.*

Cadrul determinativ al "fenotipului intelectual" constituie un subiect discutat, în legătura cu care se exprimă puncte de vedere particularizate; ele se sprijină pe argumente sau utilizează prezumțiile.

Ereditariștii, exemplificând prin frecvența marcantă a cazurilor "inteligente" în unele familii — "ca dovadă a existenței patrimoniului intelectual favorabil", susțin aceștia, sau, dimpotrivă, recunoscând caracterul moștenit al unor deficiențe mentale, — găsesc motive de a acorda "naturii" o semnificație cauzală sporită. Astfel, conform părerilor care le aparțin, aptitudinile intelectuale sunt înnăscute; pentru susținătorii tezei ineiste, ereditatea reprezintă "totul" (sau, totuși, foarte mult), inteligența fiind condiționată, aproape exclusiv, de factorul genetic.

Ambientaliștii, de altă parte, refuză să recunoască aproape orice contribuție a factorilor ereditari în determinismul capacităților intelectuale. Ei promovează cu convingere ideea, potrivit căreia, doar exprimarea caracterelor fizice implică o participare genetică, nu și a celor psihice; dezvoltarea creierului și, implicit, a inteligenței sunt condiționate de mediu, (pentru al doilea element) în special educația. Numeroși susținători ai tezei ambientaliste consideră nivelul intelectual redus al unor populații, în mare parte, un efect al influențelor particulare nefavorabile de existență.

Punctele de vedere astfel susținute, exclusiviste, nu par a cuprinde argumente decisive pentru elucidarea subiectului. Mai convingătoare — având, de altfel, și o largă acceptare — este teza *dublei determinări*, prin care se afirmă implicarea factorilor genetici și ambientali. În conformitate cu conținutul conceptului, un anumit ''potențial'' genetic intelectual — un dat cu care se naște copilul — se va realiza corespunzător condițiilor de mediu, mai mult sau mai puțin favorabile, în care se va dezvolta individul.

Structurarea unor păreri în legătură cu natura factorilor contributivi în determinismul inteligenței, aprecierea diferențiată a rolului acestora, s-au sprijinit pe interpretarea semnificației rezultatelor provenite din observații particularizate.

Comparația realizată între copii și părinții lor, între frați, în cadrul studiilor familiale, confirmă, statistic, apropierile valorice ale coeficienților intelectuali ai acestora; membrii familiei biologice se aseamănă, evident, mai mult între ei decât cu semeni neînrudiți, de aceeași vârstă și condiție socială. Este, aparent, semnificativ faptul că media indicilor de corelație între coeficienții de inteligență ai categoriilor supuse comparației este apropiată de 0,50 — adică valoarea ''intuită'' pe baza interpretărilor (pur) ereditare a asemănărilor între genitori și descendenți, frați.

Prezentarea rezultatelor este expusă, însă, comentariilor critice; aceasta, deoarece nivelul valorilor, corespunzătoare unui model genetic simplu, ar putea fi ''stabilit'' inclusiv prin influența unor factori conjuncturali — de pildă, similitudini ale condițiilor ambientale. Așadar, se presupune că, asemănător unor posibile efecte ale eredității, condiții comune de mediu pot apropia nivelurile intelectuale ale subiecților.

Deși nu lipsite de interes și semnificație, concluziile anchetelor familiale nu satisfac, decât în parte, rigorile științifice.

Dovezi mai convingătoare au fost obținute prin intermediul altor tipuri de studii; ale gemenilor, de pildă. Constatările sunt exprimate prin coeficienți de corelație a gradului de asemănare (C.I.) a gemenilor, în cadrul cuplului. Unele diferențe între rezultate pot apare în condițiile diversității testelor aplicate și particularităților eșantioanelor cazuistice; acestea nu modifică însă, sensul fenomenului (Tabel VI).

Inegalitatea performanțelor co-gemenilor dizigoți (DZ), mai accentuată decât a gemenilor monozigoți (MZ), este datorată, după aparențe, gradului inegal al asemănării lor genetice; pare, deci, puțin

îndoielnic ca identitatea genotipului la gemenii monozigoți să fie, în măsură importantă, cauza similitudinii aptitudinilor lor intelectuale.

Influența eredității, în cazul discutat, apare puternică; ea este dovedită inclusiv de apropierea valorilor C.I. la gemeni monozigoți, comparativ cu frați și surori, chiar în condițiile separării primilor și creșterii în familii diferite. Indicele de corelație a monozigoților, situat la nivel relativ superior, oscilează între limite restrânse (0,75-0,80). În eventualitatea absenței analogiei între mediile de existență, este acceptabil faptul că factorii genetici condiționează aproximativ 70% din varianța coeficientului intelectual.

	Newman și colab. (după corecție)			Burt	Shields	Erlenmeyer-Kimling și Jarvik
Gemeni MZ crescuți împreună	*0,88*	*0,92*	*0,92*	*0,94*	*0,76*	*0,87*
Gemeni MZ crescuți separat	*0,77*	*0,73*	*0,86*	*0,77*	*0,77*	*0,75*
Gemeni DZ crescuți împreună	*0,63*	*0,62*	*0,53*	*0,55*	*0,51*	*0,53*
Frați și surori crescuți împreună			*0,50*	*0,54*		*0,49*
Frați și surori crescuți separat			*0,42*	*0,41*		*0,42*
Copii neînrudiți crescuți împreună			*0,25*	*0,28*		*0,23*

Tabel VI — Indicii de corelație ai C.I. în cadrul perechilor de gemeni (pentru comparație se utilizează și alte categorii de indivizi); (rezultate cumulate, după Larmat, 1977).

Influența mediului familial apare relativ redusă, fapt dovedit prin inexistența unor diferențe semnificative între indicii de corelație ai C.I., la monozigoții crescuți împreună și cei separați. Similitudinea performanțelor monozigoților despărțiți nu s-ar explica, deci, prin "asemănarea" mediilor, a familiilor destinate fiecăruia de a conviețui, ci doar prin identitatea genotipurilor lor. (Fără a-i subestima rolul, trebuie înțeles, totuși, că ambientul accentuează deosebirile între gemeni mai mult cu cât aceștia trăiesc în condiții mai diferite).

S-ar putea, deci, înțelege, că indiferent de varietatea mediului, fondul genetic comun apropie valorile coeficienților de inteligență în proporție mai accentuată decât realizează identitatea ambientului, cu genotipuri diferite.

Semnificația rezultatelor obținute în studii de adopțiune este recunoscută. Anchetele realizate în aceste condiții aduc, între altele, confirmări asupra faptului că între C.I. ai copiilor adoptați și ai părinților adoptivi asemănările sunt mai reduse, decât între C.I. ai aceleași categorii de copii și ai părinților biologici; totodată, că, deși crescuți împreună, există un grad mai redus de apropiere între nivelurile capacității intelectuale ale adoptaților și copiilor aparținând familiei adoptive, decât între frații biologici.

Și în această condiție, deși există indiciul predominanței eredității, este posibil de sesizat, deopotrivă, rolul cadrului ambiental; performanțele copiilor crescuți într-un mediu "stimulant" sunt, totuși, superioare, cu câteva puncte, celor dovedite de frați și surori reținuți în mediul familial inițial.

Semnificative apar, deopotrivă, rezultatele observațiilor efectuate asupra copiilor îngrijiți în instituții specializate (leagăne, orfelinate). Aici, în condiții comune de asistență conviețuiesc, deci, subiecți diferiți din punct de vedere a provenienței biologice, implicit a constituției lor genetice. Ei dovedesc, după cum se constată, aptitudini inegale. Distribuția performanțelor individuale apare ca expresie a diversității potențialelor lor genetice. O relativă restrângere a etalării valorilor C.I.,în cadrul grupului, traduce, de fapt, influențele mediului ambiant comun.

Fără a lăsa impresia suficienței, datele acumulate dețin, evident, reale semnificații; ele trebuiesc acceptate, însă, într-o manieră critică.

Nu poate fi contestat faptul că inteligența, asemenea altor caractere, apare ca o manifestare derivată din interacțiunea genotip-mediu. Influența înnăscutului este demonstrată, cu limite și rezerve recunoscute, într-un mod convingător. Aceasta explică inclusiv existența inegalităților genotipice în cadrul comunității umane.

Într-un cadru de raportare populațională, se consideră că nivelul intelectual este condiționat, în măsură importantă (1/3 — 2/3), de "zestrea" ereditară. Nu există, însă, un mijloc corespunzător de a măsura, la un subiect dat, "inteligența moștenită". Dar, în general, considerațiile asupra acestui subiect implică un

coeficient ridicat de probabilitate, cu deosebire când se tentează aprecieri individualizate.

> *Nivelurile intelectuale "comparabile" la doi copii, de pildă, reprezintă o situație expusă incertitudinilor; apare problematic faptul dacă configurația ereditară "favorabilă" a contribuit la exprimarea unui anumit nivel al performanțelor, în pofida unui mediu ambiental dezavantajos — la unul dintre aceștia — ori un ambient favorizant, stimulativ a permis o atingere superioară a aptitudinilor intelectuale — la cel de-al doilea, mai puțin înzestrat biologic (!).*

Este acceptat faptul că variația *continuă* a nivelului intelectual (în populație), care se reprezintă prin curba gaussiană a distribuției coeficienților de inteligență, implică un număr oarecare de factori ereditari (poligenie), neidentificabili individual (Larmat). S-ar exprima astfel, prin teoria multifactorială a eredității, că "măsura inteligenței unui individ este determinată, din punct de vedere genetic, de un mare număr de factori independenți, fiecare având un efect slab, întotdeauna același pentru un factor dat și cumulativ" (Burt și Howard).

Insuficiențele în cunoaștere, cu privire la acest subiect, care se mențin, se reflectă inclusiv prin incapacitatea de elaborare a unui model satisfăcător al genotipului intelectual. Pentru exprimarea caracterului ("inteligență")se consideră ca probabilă implicarea unui număr de cel puțin șase sau opt gene: unele dintre acestea, posibil, controlează diferite aptitudini; altele, poate, inteligența generală.

Influența genotipului asupra aspectelor calitative ale aptitudinilor intelectuale este admisă sub o formă ipotetică, presupunându-se rolul specific al unei anumite componente genetice în exprimarea unor capacități distincte. Se pare că variația genotipică se exercită asupra capacităților verbală, numerică, spațială și în măsură mai redusă, asupra memoriei, raționamentului.

Cu privire la interacțiunile între gene — dominanță, epistazie — cunoștințele sunt incomplete, incerte. Se exprimă, însă, păreri pozitive în legătură cu efectul pleiotropic al unora dintre acestea, considerându-se că elementele genotipului intelectual ar interveni inclusiv în dezvoltarea unor caractere morfologice, fiziologice, psihice. De altfel, apare insuficient și nerealist conceptul despre condiționarea genetică a caracterelor psihice, din care sunt excluse referințele asupra substratului anatomo-fiziologic.

Rezultatele testelor ne conving de inexistența deosebirilor semnificative între sexe, în ceea ce privește inteligența globală. Sunt demonstrate, totuși, inegalități — de altfel, neaccentuate — în exprimarea unor capacități specifice: fetele dovedesc "superioritate" asupra băieților în privința calculului numeric,

capacității perceptive, memoriei, facilității verbale; băieții se remarcă, comparativ cu fetele, prin aptitudini spațiale, raționament aritmetic, comprehensiune mecanică.

Impresia despre existența unor posibile "gene ale inteligenței" nu trebuie să depășească, totuși, cadrul realității. Oricum, este greu de presupus prezența unor asemenea factori în stare "pură". Echipamentul genetic pare a fi implicat, însă, în dezvoltarea unor structuri cerebrale — substratul organic al exprimării aptitudinilor intelectuale. Foarte probabil, funcționalitatea cerebrală depinde de structuralitatea nervoasă. Este admisă, de altfel, existența genelor care condiționează procese specifice — neurogeneza, ramificarea dendritelor și multiplicarea interconexiunilor între ele, reglarea metabolismului nervos sau secrețiile metabolismului general, dezvoltarea rețelei meningeale etc.; controlul activității cerebrale este exercitat de lanțuri de procese chimice ale metabolismului nervos, desfășurate la nivelul neuronilor, de o anumită activitate a echipamentului enzimatic, de vascularizarea creierului, de aporturi hormonale sau chiar de totalitatea acestor factori.

Apare probabil că diversitatea constituției genetice reprezintă condiția diferențelor intelectuale între indivizi. Inegalitatea genotipurilor se traduce, pe plan structural (histologic), prin densitatea inegală a conexiunilor nervoase în diferite arii ale cortexului. Putem presupune, totodată, că o perturbare ("carență") a sintezei enzimatice sau producerea unor enzime anormale, ca expresie a variațiilor în constituția genotipului, ar putea determina modificări ale metabolismului cerebral, influențând, în consecință, capacitatea intelectuală a subiectului.

Așadar, dezvoltarea cerebrală, activitatea intelectuală sunt dependente de condiții organice; acestea, la rândul lor, sunt expuse influențelor mediului ambiant. Manifestările fenomenologice evocate au, în parte, un determinism genetic; suportul corespunzător este reprezentat de genotipul individual. Deosebirile între potențialități intelectuale par a se datora diferențelor genetice; ceea ce înseamnă, implicit, o recunoaștere a heterogenității pronunțate a constituției genotipului intelectual.

> *Progresivitatea dezvoltării psihomotorii, apoi intelectuale a copilului au ca bază perfecționările structurale realizate în cursul evoluției individuale: în timp, gesturile se diversifică, apar primele elemente care dovedesc trezirea inteligenței, se însușește limbajul etc. Organizarea sistemului nervos se caracterizează prin plasticitate, în reprezentarea fenomenului reflectându-se, astfel, calitatea influențelor exogene; achizițiile psihice și motorii devin posibile în aceste "condiții".*

Se susține, cu oarecare convingere, că nivelul intelectual al adultului este stabilit, în proporție semnificativă, chiar din copilărie. În jurul vârstei de 12-13 ani, aproximativ 90% din potențialul intelectual al individului este deja pus în valoare (Bloom). Rezultatele testelor arată că, într-adevăr, la 15-16 ani plafonul capacităților mentale este atins. Exercițiul intelectual, incursiunile în spațiul cultural, spiritual, științific asigură, însă, condiții de dezvoltare a aptitudinilor, până la vârste mai înaintate.

*
* *

Cum s-a evocat, "exprimarea" genotipului intelectual este influențată, într-o măsură apreciabilă, de factori ecologici diverși; aceștia condiționează dezvoltarea cerebrală, progresul aptitudinilor.

Rolul mediului în determinismul capacităților intelectuale pare a reieși, indirect, prin interpretarea unor corelații primare: de pildă, între valorile coeficienților intelectuali (mai reduse) ale copiilor și nivelul de instruire deficitar al părinților, situația economică precară, regimul alimentar neechilibrat ș.a.

Factorii nutriționali sunt necesari, între alții, dezvoltării creierului. Insuficiența globală a rației alimentare (exprimată adesea în calorii), dar, mai ales, carența proteică și, deopotrivă, lipsa altor elemente (aminoacizi, vitamine, iod etc.), indispensabile edificării structurilor celulare, stabilesc condiții nefavorabile pentru procesul de neurogeneză. Gravitatea consecințelor apare mai pronunțată cu cât influențele "negative" sunt recepționate mai precoce, în perioada structurărilor cerebrale.

Este dovedit faptul că encefalul fătului, dar și al copilului (primele luni, până la doi ani), este vulnerabil la malnutriție. Efectele condițiilor nutritive restrictive sunt, de regulă, ireversibile.

Într-o manieră neechivocă, este acceptată condiționarea aptitudinilor intelectuale de către *factori socio-culturali.* Ponderea acestora din urmă, în context determinativ, nu poate fi apreciată, însă, cu precizie. Nu poate fi pus, totodată, la îndoială faptul că ambientul se reprezintă printr-o diversitate de forme, între elementele acestuia exercitându-se multiple interacțiuni (fig. 38). În aceste condiții, dezvoltarea aptitudinilor este influențată precoce, puternic.

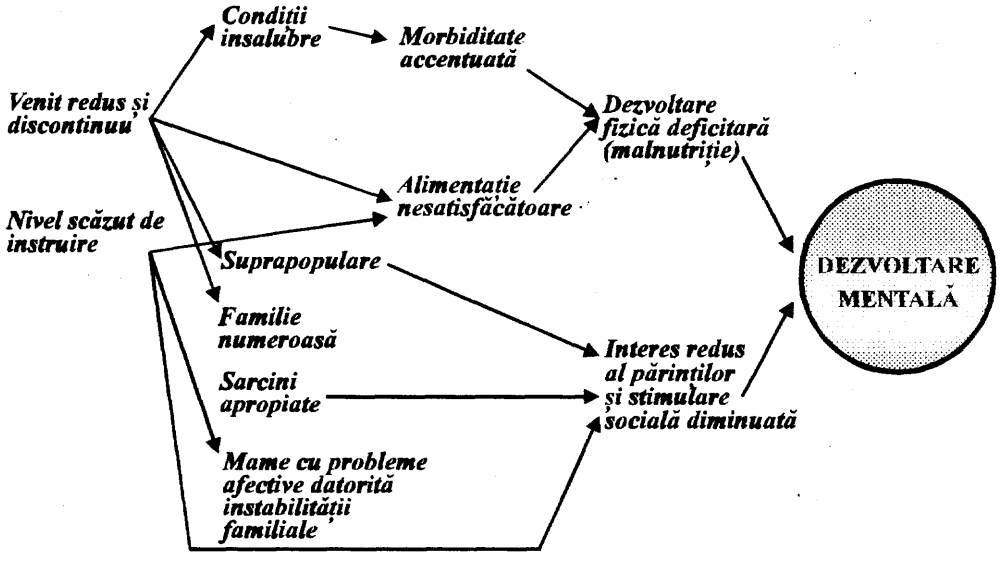


Fig. 38- Factori externi cu influență nefavorabilă asupra dezvoltării mentale (după Chronique OMS, 1974)

De calitatea primelor noțiuni învățate depind, în parte, progresele mentale ulterioare. Stimularea senzorială la care este expus copilul, în primii ani, are semnificație (hotărâtoare) pentru viitorul intelectual al adultului. Se consideră că gama acestui tip de influențe, exercitate în primii doi ani, joacă rol esențial în "trezirea" inteligenței.

Dezvoltarea intelectuală a copilului pare a fi influențată, în anii imediat postnatali, într-o măsură variabilă, de climatul afectiv al căminului; absența prelungită în timp a mamei provoacă, uneori, șocuri emoționale cu consecințe nefavorabile, ale căror efecte se pot răsfrânge inclusiv asupra performanțelor intelectuale.

> *Copiii instituționalizați — în leagăne, orfelinate, cămine — crescuți în condiții ambientale deficitare, lipsiți de mijloace "stimulative", aflați în regim restrictiv privind contactele umane, fac dovada nedezvoltării lor intelectuale. Deficitul intelectual este cu atât mai grav cu cât condiția defavorizantă a mediului de conviețuire este mai accentuată și perioada petrecută în acesta mai îndelungată.*

Apare probabil că exercițiul senzorial, apoi intelectual, pe care îl oferă complexul de factori socio-culturali condiționează maturizarea cerebrală și psihică. Efecte sensibile, în raport cu vârsta ("câteva luni și apoi, pe măsură ce spiritul și interesele copilului se amplifică"), are stimularea lingvistică. Echipamentul cultural al cadrului de viață, stimulii senzoriali și ocaziile specific intelectuale oferite de căminul familial, atitudinile și practicile educative ale părinților ș.a. par a avea un rol semnificativ, cu deosebire după "mica copilărie".

Pentru orientarea intențiilor instructive, a celor posibil implicați în activități specifice, este de utilitate conștientizarea faptului că malnutriția sociologică accentuată determină deficiențe intelectuale grave, în parte ireversibile.

Inteligența se exprimă ca (un) efect al interacțiunii între genotip și mediu. Genotipul conține elementele unui program; datul genetic determină capacitatea. Stimulii ambientali determină expresia specifică. Înțelegem, astfel, că același potențial intelectual va putea condiționa inteligența, cu niveluri diferite de exprimare, în funcție de influențele la care este expus. (Gemenii monozigoți — identici genotipic — crescuți separat, vor dovedi niveluri intelectuale diferite).

Sesizăm, ca un aspect, intervenția "condițională", uneori restrictivă, a mediului; "... ereditatea o înțelegem ca pe o totalitate de virtualități pozitive ale unui individ, marcând limita maximă a performanțelor sale imaginabile; aceste limite vor fi atinse, însă, în mod excepțional, în cazuri rare, în care mediul social (și în primul rând cel familial) este în întregime favorabil" (Tyler).

Variația nivelurilor intelectuale, datorată unor modificări în condițiile ambientale, nu este aceeași pentru diferite genotipuri. Altfel decât în situația evocată mai sus, deși favorabil, mediul nu poate provoca la copii cu dotare inferioară decât o manifestare aparent limitată a aptitudinilor (cazurile cu sindrom Down, de exemplu).

Schematizarea explicației cu privire la determinismul inteligenței apare utilă pentru înțelegerea unei fenomenologii, pe care o presupunem, de fapt, complexă. Unele procese sunt obscure, dificil de explicat; intimitatea desfășurării acestora pare de nepătruns. Se recurge la prezumții, etc. Pe baza observațiilor, cunoștințelor acumulate se propun, totuși, modele ale interacțiunii între factori posibil implicați, care ar putea întreține impresia asupra sensurilor și dimensiunilor unui fenomen (fig.39).

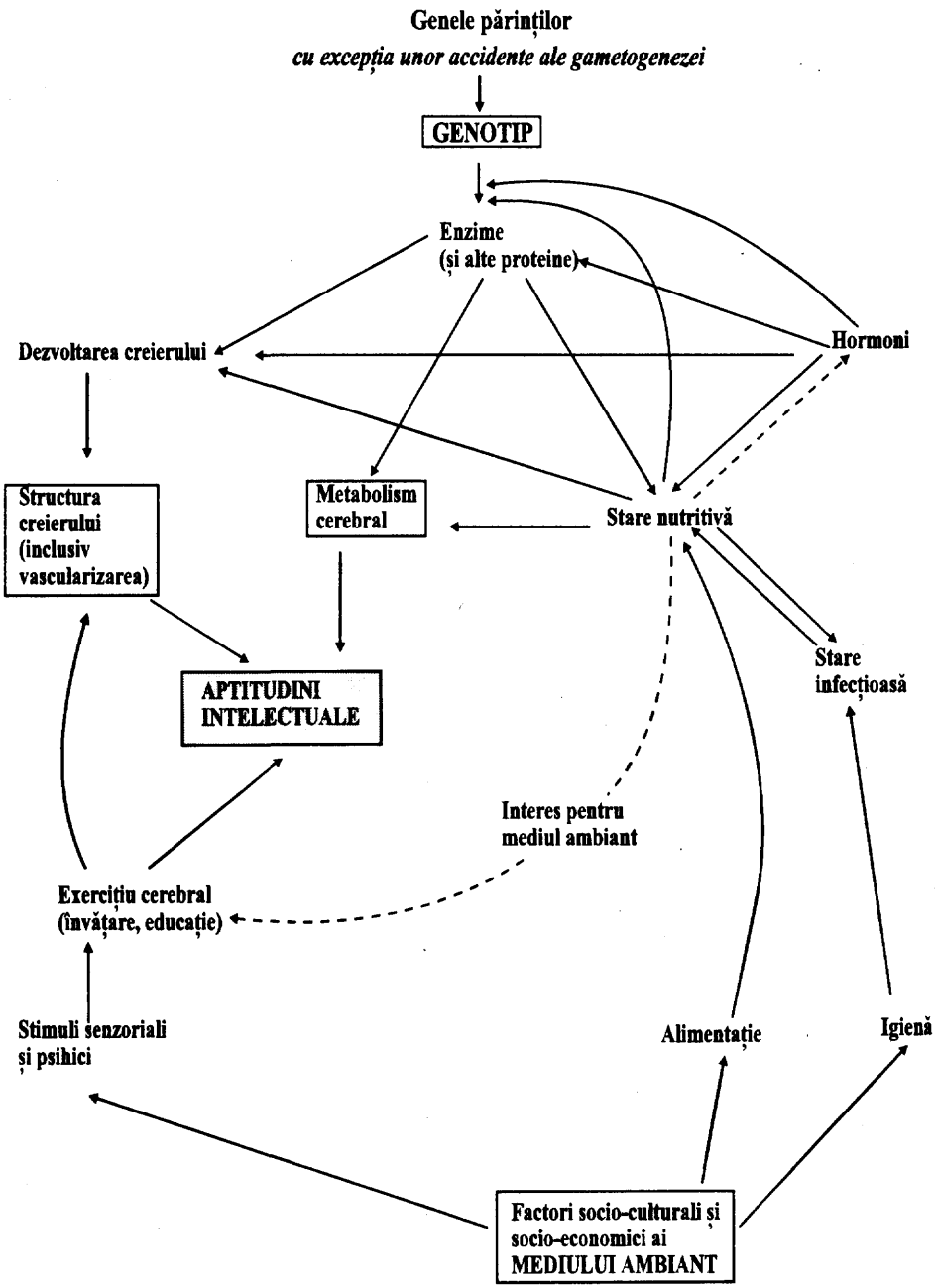


Fig. 39 - Principalele interacțiuni între factorii care condiționează aptitudinile intelectuale (după Larmat, 1977)

8.3 ÎNAPOIERE MENTALĂ

8.3.1. Definiție, clasificare, frecvență, categorii, factori cauzali

Termenul "oligofrenie" (o l i g o s — *puțin;* p h r e n — *minte), sinonim enunțurilor de "înapoiere mentală", "întârziere mentală", "deficiență mentală", "retard mental", "arierație mentală", utilizate în diferite ocazii, definește o "stare de nedezvoltare psihică sau de dezvoltare psihică incompletă, care are ca trăsătură principală afectarea proceselor intelectuale, a gândirii (mai ales a abstractizării și generalizării), dar și a celorlalte funcții psihice (afectivitate, caracter, personalitate)" (Predescu, Christodorescu, Oancea).*

Înapoierea mentală este o stare reziduală, stabilizată, ireversibilă; se exprimă ca efect al unei suferințe cerebrale survenită în perioada intrauterină, în cursul nașterii sau în copilărie.

Oligofrenia nu este o boală ci o "incapacitate", necesar a fi diferențiată de alte stări, care se manifestă asemănător.

"Deficitul mental" nu reprezintă, în fond, un diagnostic ci o constatare.

De altfel, nu s-a ajuns la o formă absolută a definirii noțiunii, recunoscându-se, între altele, dificultatea de a stabili o limită între retardul mental și ceea ce se descrie ca "inteligență normală". Se acceptă, însă, că în continuum-ul distribuției coeficienților de inteligență, C.I.=70 reprezintă un "indicator" sub care celelalte valori exprimă nivelul intelectual al indivizilor considerați oligofreni.

O clasificare a deficitelor mentale, conform unei pluralități criteriologice, apare astfel (Tabel VII):

Forma clinică	limbajului	mentală (ani)	C.I.	Reușita școlară	Adaptarea socială
Intelect de limită	*limbaj vorbit și scris*	*12-14*	*70-89*	*primele 7-8 clase ale școlii generale*	*independent social*
Oligofrenie gradul I (debilitate mentală)	*limbaj vorbit și scris*	*8-12*	*50-69*	*școală ajutătoare*	*independent social*
Oligofrenie gradul II (imbecilitate)	*limbaj verbal (asintaxie)*	*5-7*	*20-49*	*neșcolarizabil*	*semidependent social*
Oligofrenie gradul III (idioție)	*absent*	*0-2*	*10-19*	*neșcolarizabil*	*dependent social*

Tabel VII - Clasificarea oligofreniilor după criterii clinice (după Gorgos, 1989)

Având în vedere faptul că o parte remarcabilă dintre cei afectați dispar prin deces, imediat după naștere sau în primii ani de viață, pare dificil a preciza proporția globală a cazurilor cu retard mental. Se acceptă totuși, că frecvența *de reprezentare a oligofrenilor în populația infantilă este 2-4%; în plus, statisticile evidențiază preponderența băieților între deficienți.*

Dintre indivizii afectați, 5% sunt idioți, 20% sunt imbecili și 75% aparțin categoriei debililor mental. Între copiii integrați în activitatea școlară, 7-10% sunt considerați a avea intelect de limită.

Pentru o imagine generală nealterată asupra dimensiunilor fenomenului, este necesar a fi luate în considerație inclusiv eventualități aparent integrate tabloului de nedezvoltare intelectuală: falsa oligofrenie, imaturitatea, carența afectivă, dislexia, demențele, psihozele infantile; un complex de manifestări care se cuvine a fi analizate și delimitate prin diagnostic diferențial.

Stabilirea diagnosticului clinic pare o încercare lipsită de dificultăți, cu deosebire, pentru formele "grave" de oligofrenie (coeficient de inteligență sub 50). Alte forme de înapoiere mentală — "ușoară" (coeficient de inteligență între 50 și limita inferioară a variației

normale, de obicei 70) — implică un cadru explorator mai larg pentru a le defini, datorită existenței unor stări de "tranziție" spre normal; această categorie reprezintă statistic mai mult de 80% din totalul cazurilor cu întârziere mentală.

Factorii cauzatori ai stărilor de deficit mental sunt multipli, diverși; ei pot fi: genetici (endogeni) și ne-genetici (dobândiți, exogeni). Implicarea în producerea fenomenului clinic este a unora sau altora sau ambilor; în ultima dintre situații, fără a fi posibil de precizat, de cele mai multe ori, ponderea fiecăruia. La 40% dintre indivizii afectați a putut fi relevată o cauză genetică. Aproximativ 20% dintre oligofrenii sunt aparent determinate de agenți exogeni. Pentru o proporție semnificativă de cazuri (circa 40%), nu s-a putut stabili, încă, natura factorilor etiopatogenetici.

Oligofreniile "genetice" sunt condiționate:

— de o anomalie cromosomală, numerică sau structurală;
— de o mutație genică;
— de un complex de gene (poligenie/multifactorialitate).

Aproximativ 80% dintre oligofreniile "grave" au ca suport afecțiuni organice cerebrale, cauzate de factori genetici sau exogeni. Din acest ultim punct de vedere, reprezentarea cazuistică este heterogenă. De altfel, în această categorie pot fi recunoscute majoritatea "situațiilor" determinate de factori agresivi externi: "evenimente" perinatale, leziuni posttraumatice cerebrale, infecții ale creierului în copilărie ș.a. De regulă, cazurile apărute în formele conjuncturale amintite sunt sporadice în familie.

În grupul delimitat după nivelul inferior al capacității intelectuale sunt cuprinse, deopotrivă, forme de oligofrenie care se exprimă ca efect al mutației unei gene (de regulă, recesiv autosomală) sau anomaliilor cromosomale (de regulă, ale autosomilor).

Tot aici pot fi identificați supraviețuitori afectați în cadrul procesului de eritroblastoză fetală, consecință a incompatibilității Rh; totodată, descoperite unele cazuri pentru care nu a fost găsită o explicație etiopatogenetică, prin intermediul posibilităților noastre prezente de investigare.

Majoritatea formelor de oligofrenie "ușoară" (debilitate mentală, intelect de limită) par a fi rezultatul intervenției unor factori complecși. Cadrul determinativ este, în general, diferit de cel cunoscut pentru cauzarea stărilor de imbecilitate și idiotie. Sunt mai puțin reprezentate cazurile care apar ca efect "dramatic" al acțiunii factorilor exogeni; influența acestora este, totuși, efectivă, dar rezultatul apare mai puțin sever. În măsură mai redusă, decât în situațiile prezentate, se exprimă și tulburările neurologice.

Spre deosebire de precedentele, pentru această categorie de stări există un model pronunțat de recurență familială.

Puternica influență a factorilor genetici este percepută fără echivoc. La aceasta se adaugă influența ambientală, exprimată prin nivelul redus social și cultural al cadrului existențial (Tabel VIII).

Criterii	Gradul deficitului	
	ușor	**sever**
C.I.	*în jur de 57*	*în jur de 17*
clasificare psihologică	*înapoiat, limitat, cu "minte slabă", nivel înalt*	*imbecil, idiot, nivel inferior*
clasificare predominant medicală	*fiziologic, aclinic, idiopatic, rezidual*	*patologic, clinic*
incidența grupului în populație	*comună, frecventă: 2%*	*nerăspândită: 0,25%*
proporția grupului în unități medicale	*redusă: 3%*	*accentuată: 25%*
incidența pe sexe	*sex feminin predominant*	*sex masculin predominant*
simptome adiționale	*afectare a psihicului; tulburări comportamentale*	*tulburări neurologice, malformații somatice*
capacitate mentală în absența bolii	*submedie, subculturală*	*normal*
capacitate biologică	*fertilitate normală*	*nefertil*
starea rudelor	*părinți, fratrie frecvent deficienți, dar nu pronunțat față de normal*	*părinți rar deficienți; fratrie ocazional afectată și deosebită de normal*
cauze incriminate	*primare, endogene, ereditare, intrinseci*	*mezologice, secundar exogene, extrinseci*
cauze ereditare tipice	*gene comune, gene aditive multiple, anomalii ale gonosomilor*	*uneori gene specifice, anomalii autosomale*
cauze de mediu tipice	*boli cerebrale sau traume în copilărie, mediu antisocial, privare*	*influențe materne prenatale, boli cerebrale sau traume precoce*
condiții sociale și familiale	*foarte modeste*	*medii (obișnuite)*
dimensiuni fizice	*medii; variații între limite normale*	*medii, subnormal, variabilitate accentuată*
asistență	*educație specială, socializare*	*pregătire elementară, protejare*

Tabel VIII - Caracteristici ale deficienților mentale (după Penrose, 1963)

*
* *

În conformitate cu unele criterii obiective, o categorie de deficiențe mentale a fost delimitată ca urmare a recunoașterii determinismului "organic"; aceste stări de dezvoltare psihică incompletă sunt condiționate de erori monogenice sau anomalii cromosomale. Ele se particularizează în raport cu deficiențele mentale "poligenice".

Prima dintre cele două categorii, diferențiate după norme etiopatogenetice, corespunde cazurilor cu înapoiere moderată, severă sau profundă. Coeficientul de inteligență al celor afectați este sub 50. Retardul intelectual reprezintă un simptom într-un tablou clinic complex, aflat frecvent în asociere cu anomalii fizice.

Înapoiații "organic" reprezintă aproximativ 10% dintre toți indivizii etichetați ca oligofreni.

În contrast cu grupul "poligenic", părinții acestora sunt, de regulă, normali; frații pot fi, deopotrivă, sever afectați.

Fertilitatea deficienților în cauză este redusă, uneori complet.

Reprezentarea cazurilor este, în măsură semnificativă independentă de clasa socială, dar poate fi asociată aparent cu un grup etnic anume sau evident superioară celei "comune", într-un izolat geografic sau social.

8.3.2. Înapoierea mentală condiționată monogenic

Multe boli cu manifestare clinică gravă sunt determinate de o singură genă mutantă. Retardul mental este o componentă patologică întâlnită frecvent în spectrul simptomatologic al afecțiunilor cu transmitere monofactorială; cele mai multe dintre acestea sunt cauzate de gene recesiv autosomale, dominant autosomale sau recesiv legate de cromosomul X (Tabel IX).

Sindroame cu transmitere dominant autosomală *Acondroplazia (PARROT)* *Acrocefalosindactilia (sindrom Apert)* *Neurofibromatoza (boala Recklinghausen)* *Scleroza tuberoasă (boala Bourneville)*
Sindroame cu transmitere recesiv autosomală *Sindromul Lawrence-Moon-Bardet-Biedl* *Acrocefalopolisindactilia (boala Carpenter)* *Ataxie telangiectazie (boala Louis-Bar)* *Fenilcetonuria* *Galactozemia*

Sindroame cu transmitere recesiv autosomală
Hipervalinemia
Homocistinuria
Tirozinoza
Sindromul Seckel
Sindromul Wilson
Microcefalia pură
Hidrocefalii congenitale (unele)
Sindromul cerebro-hepato-renal
Boala Tay-Sachs
Mucopolizaharidozele (formele recesiv autosomale)
Boala Nieman-Pick
Sindromul Smith-Lemli-Opitz
Sindroame cu transmitere recesiv gonosomală
Sindromul Hunter
Sindromul Menkes
Sindromul orodigital tip I
Diabetul nefrogen familial
Sindromul Lesch-Nyhan
Sindromul oculo-cerebro-renal (Lowe)

Tabel IX — Tulburări ereditare cu deficit mental în tabloul patologic

Aproximativ 15% din totalul cazurilor cu oligofrenie au la bază, fiecare, defectul unei singure gene.

Deficiența mentală poate fi izolată sau asociată cu alte elemente clinice, de pildă, o malformație la nivel cefalic (microcefalie, hidrocefalie). Frecvent, ea se manifestă ca o consecință a unei anomalii metabolice.

Genele dominante autosomale sunt codificatoare, cu deosebire, pentru proteine structurale.

Boala Recklinghausen, boala Bourneville, *cauzate de gene dominante autosomale, includ alături de alte semne (somatice, neurologice) și înapoiere mentală, cu severitate variabilă. Afectarea intelectului, cu evoluție progresivă, este sesizată de regulă înainte de manifestarea altor simptome.*

Aceste boli, au o reprezentare semnificativ superioară în populație (1:4000 nou-născuți), în comparație cu alte afecțiuni monogenice;

probabil, sunt mai frecvente decât au fost identificate. Ele au o expresivitate variabilă, lăsând, adesea, impresia că "sar" peste o generație.

Genele recesiv autosomale condiționează sinteza enzimelor, a căror defect constituie cauza *erorilor înnăscute de metabolism.* Înapoierea mentală în enzimopatii este mai severă și mult mai puțin variabilă decât în alte tulburări monogenice. De altfel, cea mai mare frecvență a anomaliilor metabolice este constatată la copiii cu deficit mental sever.

Evocarea originii metabolice a deficienței mentale nu pare a face apel la reguli. În general, gravitatea stărilor este moderată sau gravă; modelele evolutive apar particularizate, cu forme care debutează precoce, imediat după naștere sau mai tardiv, la indivizi a căror funcție cerebrală s-a dovedit a fi, aparent, nealterată timp de luni sau ani.

Relația între tulburarea biologică și înapoierea mentală nu este întotdeauna evidentă, ușor de interpretat.

Patogenia stărilor pare explicabilă, în unele situații, fiind pusă în legătură cu procese de infiltrare a structurilor nervoase de compuși biochimici anormali. Mai mult de 40 de gene mutante recesive determină, fiecare, manifestări patologice, ca efect al procesului de stocare lizozomală. Acumularea excesivă și progresivă de metaboliți, la nivelul sistemului nervos și în țesuturile unor viscere (ficat, splină etc.), este datorată deficiențelor înnăscute ale enzimelor de degradare; aceste procese creează substratul biologic de manifestare a mucopolizaharidozelor (sindrom Hurler, sindrom Hunter, sindrom Sanfilippo *ș.a.), sfingolipidozelor* (boala Tay-Sachs, boala Nieman-Pick ș.a.*), mucolipidozelor.*

În alte cazuri, mecanismul de producere a stărilor este nesesizabil, deși relația, practic constantă, între tulburarea cerebrală și cea metabolică — cu neexprimarea celei dintâi când defectul biologic este corijat — este demonstrată (exemplu: fenilcetonurie, galactozemie *ș.a.).*

Deficiența mentală reprezintă, adesea, elementul cel mai grav al tabloului patologic global.

Identificarea tulburărilor metabolice și endocrine cu determinism genetic este de importantă majoră, având în vedere faptul că prin aceasta se asigură posibilitatea definirii etiologice corecte a unei efecțiuni grave, există șansa acordării sfatului genetic și, situațional, se prefigurează posibilitatea instituirii unui regim terapeutic adecvat.

Stabilirea unui diagnostic, în context, este totuși dificilă, luând în considerație faptul că afectarea intelectuală a fost constatată în peste o mie de tulburări cu determinism monogenic. Tentativele de evitare a manifestărilor ''anormale'' sunt doar parțial rezolvabile. Măsurile profilactice în cadrul familiei rămân, aparent, cele mai aproape de reușita unei limitări ''cazuistice''.

8.3.3. Înapoierea mentală determinată de anomalii ale cromosomilor

Rezultatele investigațiilor citogenetice sistematice, întreprinse asupra unui mare număr de oligofreni, confirmă faptul că 10-15% dintre persoanele deficitare mental prezintă anomalii cromosomale. Incidența anomaliei genetice, în situația evocată, este de aproape 20 ori superioară celei constatate la nou-născuți; majoritatea cazurilor (14% dintre înapoiați) sunt cu trisomie 21 (sindrom Down).

• *Înapoierea mentală în anomalii autosomale*

După cum s-a constatat, multe dintre erorile cromosomilor autosomi stabilesc condiții de letalitate pentru produsul de concepție. La copiii viabili retardați au fost identificate trisomii ale cromosomilor 8, 9, 13, 18, 21 și 22.

Monosomiile autosomale se întâlnesc mai rar la cazurile clinice, ele neasigurând, de regulă, viabilitatea. La indivizii înapoiați au fost depistate, totuși, monosomii ale cromosomilor 21 și 22, cei mai mici din complementul cromosomal uman.

Practic, deficitul mental este constant la toți subiecții purtători ai unor anomalii autosomale. Excepțiile sunt neglijabile. Observația este valabilă, deopotrivă, pentru situațiile care corespund unei erori numerice cromosomale cât și structurale (Tabel X).

Anomalia cromosomală	Exces C.I.	Deficit C.I.
Cromosom 1 în formă de inel		*48*
Deleție brațe scurte cromosom 5		*38.9*
Trisomie parțială cromosom 5	*37:5*	
Trisomie C	*53*	
Trisomie parțială C	*51*	
Deleție brațe scurte cromosom C		*40*
Cromosom C în formă de inel		*60*
Trisomie D	*18*	
Trisomie parțială D	*35*	
Deleție brațe scurte cromosom D		*57*
Cromosom D în formă de inel		*39*

Anomalia cromosomală	Exces C.I.	Deficit C.I.
Trisomie E	*18-20*	
Trisomie parțială E	*63.5*	
Izocromosom 18	*25*	
Cromosom E în inel		*47*
Deleție brațe scurte cromosom 18		*52*
Deleție brațe lungi cromosom 18		*46.3*
Trisomie 21	*39.7*	
Trisomie parțială 21	*62.6*	
Monosomie parțială 21		*39*
Monosomie 21		*62*

Tabel X - Coeficientul intelectual mediu în raport cu unele anomalii ale autosomilor (după Moor, 1970)

Frecvența anomaliilor autosomale în populația infantilă pare a fi în corespondență cu gravitatea stărilor, între cele două variabile existând un raport de directă proporționalitate.

Este, totodată, de interes constatarea potrivit căreia cu cât anomalia asigură șanse mai reduse de viabilitate, cu atât este mai accentuată afectarea psihică a supraviețuitorului.

Dincolo de faptul că pacienții cu anomalii autosomale se disting prin particularități clinice, ei împart multe trăsături nespecifice. Acestea se reprezintă, în plus, față de înapoiere mentală, prin greutate redusă la naștere, aspect dismorfic (facies, trunchi, membre), malformații viscerale (cerebrale, cardiace, renale, genitale ș.a.), dermatoglife anormale.

S i n d r o m u l D o w n. *Din asocierea diverselor semne, somatice și psihice, rezultă un tablou simptomatologic atât de sugestiv încât diagnosticul clinic este relativ ușor de stabilit, fiind aproape sigur, chiar în absența rezultatelor investigației citogenetice.*

Trăsătura cea mai caracteristică a sindromului o reprezintă retardul intelectual. Toți deținătorii unui cromosom 21 supranumerar sunt afectați mental; coeficienții de inteligență ai acestora au, însă, o distribuție largă, între 15 și 70. Valorile mai mari decât cele indicate sunt excepții. Dar, în general, C.I. sunt superiori, prin comparație, cazurilor determinate de alte anomalii autosomale.

Înapoierea mentală variază în funcție de individ și vârstă.

Aproximativ 30% dintre copiii trisomici sunt retardați mental profund; 45% dintre cazurile cu același tip de anomalie cromosomală sunt cu deficit intelectual sever; 20% apar cu deficiență moderată, iar 5% sunt cu intelect "de limită".

Nivelurile capacităților intelectuale, mai bune (media C.I.=50) în primii ani de viață, se reduc ulterior (C.I.=25-45). Oscilațiile valorice sunt sesizabile: scad între 2-3 ani, cresc în următorul an, apoi diminuează după vârsta de 5 ani. Un nivel mediu, aparent constant, dar semnificativ inferior indivizilor normali de aceeași vârstă, pare a fi atins în adolescență.

Memoria este, de regulă, păstrată.

Menținerea copiilor afectați în familia de origine este preferabilă; instituționalizarea lor, cu eventualitatea unor condiții nestimulative, ar putea avea consecințe defavorabile pentru dinamica intelectuală a acestora.

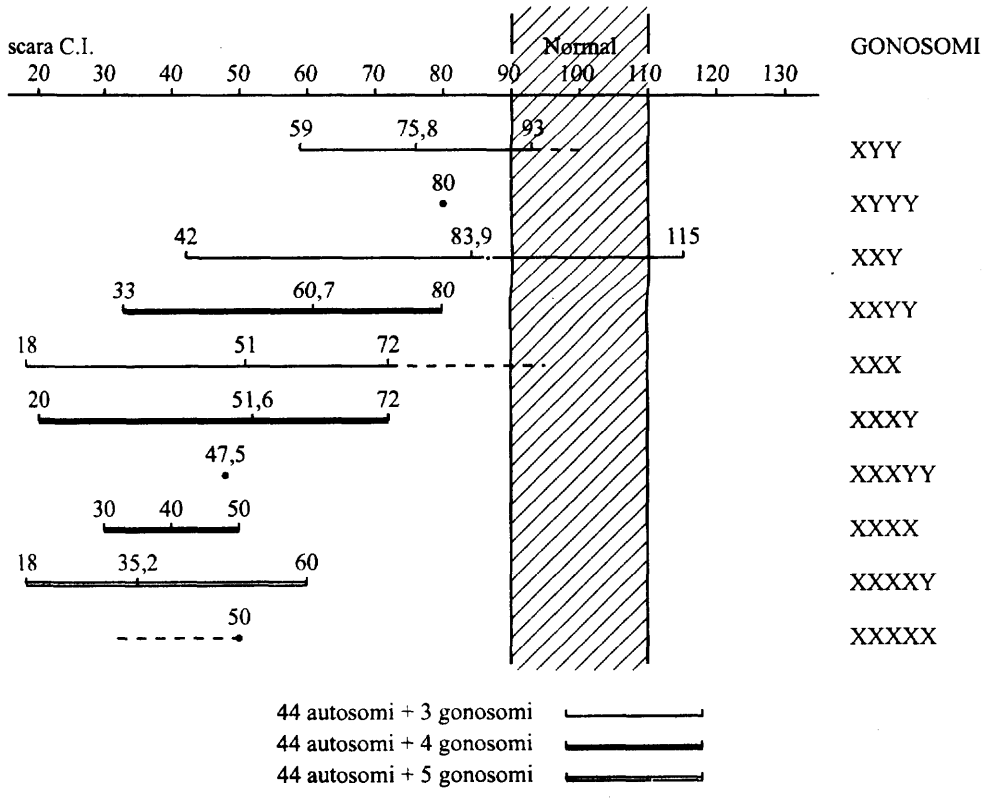
• Înapoierea mentală în anomalii gonosomale.

Deficitul mental se manifestă cu relativă inconstanță în sindroamele gonosomale. El recunoscut ca având, în general, accente mai puțin grave decât în sindroamele determinate de anomalii ale autosomilor. Nivelul intelectual al subiecților cu exces sau deficit al numărului de cromosomi sexuali apare mai redus decât al fraților și surorilor cu cariotip normal, fără ca aceasta să reprezinte o situație invariabilă.

Retardul mental este o trăsătură frecvent întâlnită în tabloul psihopatologic al bărbaților cu sindrom Klinefelter. În serii de indivizi înapoiați mental, frecvența acelora mai sus amintiți este superioară — de aproximativ 4 ori — celei prin care li se recunoaște prezența în populația generală.

Gradul înapoierii lor este foarte variabil. Valorile C.I. au o largă dispersie, fără a atinge, însă, extremele. Cel mai adesea, ele exprimă starea de debilitate ușoară sau medie; de aceea, în grupuri selecționale, incidența bărbaților cu un gonosom X suplimentar este invers proporțională cu gravitatea deficitului.

Între complementul cromosomal XXY și nivelul intelectual normal nu există, totuși, incompatibilitate ireductibilă. Totodată, se pot demonstra asocieri între aneuploidia gonosomală și niveluri intelectuale foarte reduse. În general, există o tendință accentuată de descreștere a valorii C.I., cu fiecare cromosom X în plus (fig.40).



Punctele corespund aprecierilor clinice ale inteligenței, iar liniile pline dispersiei C.I.

Fig. 40 - Dispersia valorilor C.I. în funcție de structura gonosomală (după Moor, 1967)

Valorile coeficienților intelectuali ai femeilor cu trei gonosomi (XXX) au, de asemenea, o largă extindere. Subnormalitatea mentală nu este o caracteristică a acestor cazuri, nefiind o trăsătură constantă.

Variațiile individuale ale C.I. sunt foarte accentuate. Aproximativ 20% dintre femeile triplo-X au inteligență normală (C.I.=90-100). Totuși, cele cu deficit mental sunt mult mai numeroase, pentru aproximativ 50% dintre acestea nivelul intelectual fiind apreciat ca inferior și pentru circa 30% de grad mediu. Ele sunt, de aceea, de cinci ori mai bine reprezentate în grupul înapoiaților decât este cunoscută incidența lor la naștere. Înapoierea mentală este cu atât mai pronunțată și practic constantă, cu cât numărul de gonosomi în exces este mai mare (tetrasomie X, pentasomie X).

Se pare că retardul mental nu constituie un element comun al tabloului simptomatologic în sindromul Turner. Pentru majoritatea cazurilor, coeficienții intelectuali indică, însă, zona marginală a inteligenței (75-80). Coeficientul de inteligență mediu al femeilor cu 45,X este 95, deci sub media (100) distribuției normale.

Unele turneriene au capacitatea intelectuală neafectată.

Deși incidența monosomiei X în grupul deficienților mental este redusă, ea depășește, totuși, valoarea cunoscută pentru nou-născuții de sex feminin.

După unele aprecieri, nereușitele școlare și profesionale, ale celor aflate în discuție, nu s-ar datora doar unui anumit grad de înapoiere mentală cât, uneori, atitudinii hiperprotective la care sunt expuse, în familie și societate; o condiție devenită limitativă, pentru procesul maturării psihice normale a femeilor cu monosomie gonosomală.

Se menține o relativă incertitudine, dacă și cât prezența unui extracromosom Y afectează inteligența posesorului său. S-au raportat bărbați YY cu inteligență normală și nu este exclus ca în populația generală să existe indivizi cu un C.I. superior, fără a putea fi bănuiți că dețin o formulă cromosomală modificată. În revanșă, se cunosc cazuri cu retard mental, cu grade diferite de intensitate (limita inferioară a normalității, debilitate ușoară sau medie). Părerea despre o anumită variabilitate generală a coeficieților de inteligență în sindromul XYY este probabil cea mai pertinentă.

Este, deci, o constatare, pe lângă altele, că între configurația cariotipică particulară — cu modificarea numărului de gonosomi — și coeficientul de inteligență calculat nu se pot stabili corelații matematice riguroase. Evident este, totodată, că excesul cromosomilor sexuali, între limite echivalente, are repercursiuni aparent diferite la cele două sexe: arierația profundă — inconstantă, dar, totuși, frecventă — la femei triplo-X pare puțin probabil a se manifesta la klinefelterieni etc.

8.3.4. Înapoierea mentală legată de cromosomul X (Xq27fra)

Disproporția între sexe, cu exces al subiecților de sex masculin deficitari mental, a condus la presupunerea despre existența unei ''cauze'', cu implicare a cromosomului X. Asupra fenomenului general de reprezentare, o explicație (parțială) a fost găsită; în urma observațiilor sistematizate, a fost individualizat un sindrom în care înapoierea intelectuală apare asociată cu particularități citogenetice (*situs fragil X*).

Tabloul clinic este evocator pentru a permite, într-un număr semnificativ de situații, suspectarea diagnosticului.

Dezvoltarea staturo-ponderală (greutate la naștere, talie adult, perimetru cefalic) este aparent normală. Elementele antropometrice faciale sunt adesea sugerative: contur oval alungit, frunte înaltă, hipoplazie a etajului median, prognatism slab, gura cu deschidere largă, buză inferioară eversată, palat ogival, urechi de dimensiuni mari și insuficient rulate. La nivelul mâinii, adesea, police mare.

Anomaliile organelor genitale externe — în special, macroorhidia — constituie un element important pentru recunoașterea sindromului; în unele cazuri, particularitatea este prezentă la naștere, fiind mai pronunțată, însă, la pubertate.

Anomalia genetică pare, pe de o parte, că reprezintă un defect genic, corespunzător modului de transmitere recesiv legat de X; de altă parte, apare ca o modificare morfologică cromosomală. De altfel, stabilirea diagnosticului necesită studiul cariotipului, pentru a releva fragilitatea telomerică a cromosomului X în zona benzilor q27 și q28.

Deficitul mental este, în general, variabil ca gravitate. În cele mai multe situații, retardarea este moderată; pentru unele cazuri, ea este ușoară sau, dimpotrivă, profundă.

Tulburarea de limbaj, nespecifică, apare adesea ca unul din primele semne sugerative; aceasta explică, în mare măsură, motivul pentru care într-o anumită perioadă de vârstă (4-6 ani) sunt identificați majoritatea băieților afectați.

În tabloul simptomatic se asociază, frecvent: tulburări de comportament, hiperactivitate, instabilitate, anxietate.

8.3.5. Înapoierea mentală cu determinism poligenic

Starea mentală a unor indivizi din grupul deficienților "moderați" sau "ușori" pare a fi condiționată poligenic. Ea aparține, în aceeași măsură, categoriei de oligofrenii "nediferențiate", întrucât, în legătură cu condiția clinică a subiectului (retard mental), nu pot fi incriminați factori exogeni recunoscuți și, de asemenea, nu pot fi implicate o anomalie metabolică sau una cromosomală.

Participarea factorilor genetici (poligenie) este confirmată de concordanța pentru tipul de manifestare la gemenii monozigoți, frecvența superioară a cazurilor cu deficit mental provenite din legături consanguine, importanta concentrare familială, existența formelor de tranziție între "defect" și normalitate.

Aceste stări se transmit, de la o generație la alta, asemănător altor caractere poligenice.

Se apreciază, în general, că pentru aproximativ 90% dintre indivizii cu deficit ușor (C.I.=50-70) cauzalitatea stării lor este poligenică. Ei reprezintă "endogenii puri", ocupând un sector important în curba de distribuție normală a C.I. (fig.41).

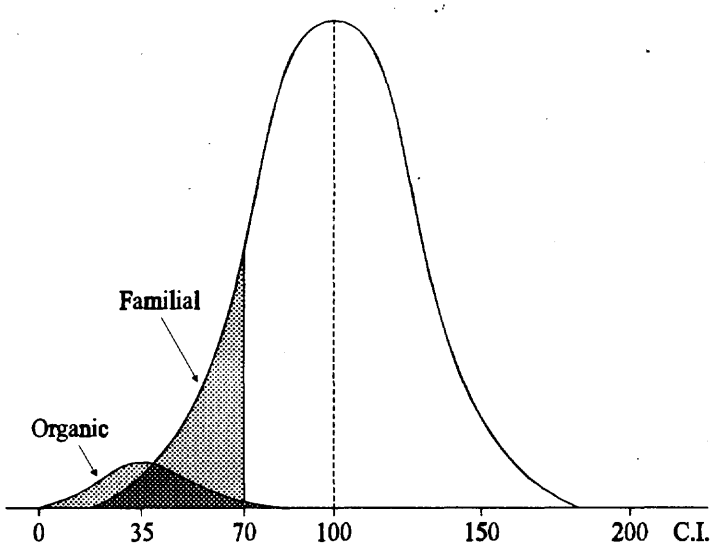


Fig. 41- Distribuția valorilor C.I. ale deficienților mentali în raport cu populația generală (după Zigler, 1967)

Persoanele aflate în discuție, realizează, în mod caracteristic, asocieri familiale prin legături cu persoane de aceeași condiție intelectuală; cuplul constituit, face, de regulă (excesiv), dovada fertilității nealterate.

Un procent de cel puțin 50%, din copiii cu asemenea formă de înapoiere mentală au unul sau ambii părinți retardați mental. Când unul din copii este afectat, există riscul ca aproximativ 40% din fratrie să se afle în aceeași stare etc.

În mod semnificativ, rudele sunt similar afectate, cu o probabilitate mai mare cu cât apropierea biologică față de proband este mai accentuată. Deficitul intelectual apare, astfel, ca un fenomen cu dimensiune familială.

Deși, în limitele posibilităților actuale de investigație, nu s-au indentificat defecte biochimice sau neurologice care să asigure o bază explicativă stărilor de dezvoltare psihică incompletă, se presupune, totuși, existența unor leziuni

fundamentale în context determinativ. Altfel, acești indivizi sunt aparent normali, din punct de vedere a trăsăturilor somatice și funcționale.

Reflectând atributele grupului "poligenic", deficiența mentală a componenților săi este definită ca: familială, cultural-familială, subculturală, simplă, fiziologică, aclinică.

De altfel, indivizii cu retard ușor provin, de regulă, din familii cu nivel redus economic și social, cu educație limitată, cu grad inferior de cultură; astfel că, defectul lor genetic poate fi compromis, suplimentar, prin condiția particulară existențială, prin amenințarea exercitată de factori cu potențial patologic, de nașteri premature, malnutriție, consum abuziv alcoolic, alte condiții ambientale defavorizante, în general, contributorii la reducerea performanțelor intelectuale.

8.3.6. Factori extrinseci în determinismul înapoierii mentale

Categoria factorilor e x o g e n i *este larg reprezentată, în aceasta fiind incluse accidentele survenite, din momentul concepției, în etapele vieții uterine și până la sfârșitul primei copilării.*

"Evenimentele" cu semnificație psihopatogenetică sunt consemnate, de regulă, pe baza unor informații provenite din evocări. Tentativa de apreciere a efectelor probabile (posibile) ale factorilor pre- și perinatali incriminați nu poate evita, însă, dificultățile subiective care apar conjunctural. Studiile retrospective ajung rareori la concluzii satisfăcătoare — care reflectă, în cele mai multe situații, eventualele inexactități ale anamnezei. Oricare ar fi disponibilitatea pentru dialog a mamei intervievate, obiectivitatea sa rămâne, în măsură considerabilă, discutabilă.

În raport cu situația existentă, sunt factori care condiționează reacțiile părinților copilului afectat; între acestea, nivelul de aspirație familială și valorizarea potențialităților intelectuale. Respingerea sau dimpotrivă supraprotecția copilului, dar și ignorarea sau tendința de accentuare în legătură cu diverse evenimente ale existenței sale nu se exprimă, în mod necesar, în raport cu importanța acestora, ci a atitudinii de acceptare sau neadmitere a situației trăite; așa se explică înclinația unor părinți ai copiilor cu retard mental de a "nega" suferințele timpurii ale progenilor deși, la timpul respectiv, ei aveau cunoștință despre starea particulară a acestora.

Factorii prenatali *se reprezintă prin incidente și accidente survenite în perioada de graviditate. Infecția (maternă), transmisă produsului de concepție, creează o condiție profund defavorizantă pentru dezvoltarea (inclusiv) intelectuală a copilului. Embriopatiile infecțioase, cu ecou psihic, sunt provocate în situații de suferință a mamei, cauzată de agenți biologici diverși: virus rubeolic, Toxoplasma ș.a.*

Au fost incriminați, ca factori și condiții cu posibil rol determinativ al deficitului mental, toxemiile gravidice tardive și eclampsia, diabetul, unele stări de intoxicare (cu CO_2, cu alcool etc; lista cauzelor de această natură se îmbogățește, însă, mereu). Sunt menționate, totodată, ca având posibile consecințe, de aceeași natură: unele medicamente, anestezice etc., administrate femeii în perioada de sarcină, intervențiile în scopuri abortive, cu mijloace chimice sau traumatice. Aproximativ 1% dintre cazurile care au fost expuse fenomenului de incompatibilitate materno-fetală (factor Rh) manifestă semne ale înapoierii mentale.

Factorii perinatali *cuprind condițiile de suferință ale fetusului legate de momentul nașterii. Mecanismele efective sunt multiple. Mai frecvent, sunt invocate anoxemia sau anoxia, de durată variabilă, consecințe ale privării tranzitorii de oxigen — datorită unei circulare sau torsiuni de cordon, supradozării analgezicelor la naștere, travaliului prelungit etc.; totodată, asociate cu traumatisme la naștere, intervenții cu forceps etc.*

Nașterea prematură se produce, adesea, ca expresie a unei sarcini patologice; unele leziuni cerebrale (hemoragii meningeale, hemoragii intraventriculare, leucomalacii periventriculare) coincid, frecvent, cu un proces de asfixie.

La prematurii cu greutate redusă la naștere, mai mici de 8 luni, pot apare sechele psihomotorii grave, la circa 25% din cazuri.

O suferință a fătului, aparent nesesizabilă în momentul nașterii, se poate exprima prin semne clinice, ulterior; hipersomnia sau insomnia, unele crize de dispnee, mici accese convulsive, care se manifestă în primele săptămâni de viață după naștere, pot sugera o afecțiune cerebrală și prefigura stări patologice mai tardive.

Factorii postnatali, *de natură traumatică, infecțioasă, toxică, își confirmă semnificația agresivă prin severitatea efectelor.*

Sechelele tulburărilor, care decurg din lezarea localizată sau difuză a structurilor cerebrale, implică și deficit mental. Se reține, în context, ca importante: gravitatea afecțiunilor precoce, calitate "terenului" afectat, consecințele intricării factorilor.

Prioritare, prin gravitatea efectelor, sunt encefalitele, meningo-encefalitele, meningitele. De interes este, totodată, faptul că majoritatea bolilor infecțioase "comune" — rujeola, scarlatina, oreionul, varicela, tusea convulsivă ș.a. — pot prezenta complicații encefalitice. În afara sechelelor neurologice, deficitul mental, mai mult sau mai puțin accentuat, reprezintă o consecință constatată frecvent.

În anamneza unor copii retardați mental, foarte adesea, apar evocări în legătură cu "evenimente" patologice petrecute în primele luni după naștere: toxicoze, gastroenterite severe, însoțite de deshidratarea accentuată, tulburări neurologice etc.; ele sugerează existența unei suferințe encefalice. Afecțiunea din prima copilărie lasă "urme", peste timp, după ani de latență.

În sfârșit, f a c t o r i i p s i h o a f e c t i v i *se dovedesc implicați în dezvoltarea intelectuală a copilului, într-un mod care poate fi înțeles ca o "problemă de relație". Pare că o carență afectivă gravă, provocată circumstanțial, determină un regres al dezvoltării mentale etc. (vezi și capitolul 8.2.1.).*

Fără îndoială, problematica oligofreniei, sub aspect determinativ, este mai complexă decât cea exprimată într-un cadru "sistematizat". Dincolo de "specificitatea" reală sau aparentă a unor "determinanți" susceptibili să influențeze dezvoltarea psihică a individului, efectele apar, de regulă, prin interacțiunea factorilor. Acestea sunt, de altfel, situațiile cele mai frecvente.

8.4. COMPORTAMENT UMAN

Despre comportament se poate spune, sub o anumită formă, că reprezintă o înlănțuire de reacții care permit adaptarea la mediu. Conceptual, acest ansamblu de manifestări este considerat — similar altor caractere fenotipice — o rezultantă a interacțiunii între ereditate și mediu; dintre cele două "condiții" potențial determinative, se acordă considerații, obișnuit, celei din urmă.

Frecvent, însă, cadrul de influență este mezologic confundat cu cel genetic și invers, situație care generează confuzii în context cauzal.

Separarea factorilor posibil / probabil implicați este, totuși, importantă pentru exprimarea unor puncte de vedere teoretice și, deopotrivă, cu semnificație practică.

Aparent, reacțiile individuale pot fi produse ale eredității sau ale mediului. Multe din reacțiile comportamentale dovedesc că amprenta genetică este foarte puternică; ele sunt recunoscute ca "native".

O parte dintre elementele comportamentului poartă note distinctive derivate din experiența proprie a individului și a generațiilor care l-au precedat; intervenția eredității ("biologice") pare inexistentă, însă conținutul manifestărilor nu poate fi înțeles decât ca produs al "eredității culturale".

Unor dificultăți metodologice — mai pronunțate decât pentru alte caractere — este expusă, îndeosebi, analiza genetică a diferențelor comportamentale cantitative.

Este explicat faptul că deosebirile de comportament existente între specii sunt datorate structurilor genetice specifice acestora, prin implicarea unor "gene particulare".

Fiecare individ prezintă un ansamblu de reacții similare cu ale celorlalți membri ai speciei sale. Numeroase particularități îi conferă, însă, statutul de unicat comportamental.

Exprimarea "genelor de comportament" la organismele umane se realizează în cadrul interferent al experienței sociale a individului. Genele controlează, doar, *norma de reacție* în raport cu mediul.

> *Este de presupus că genele își exercită influența prin intermediul unor mecanisme efective indirecte; diferențele genetice între indivizi joacă un rol important în* s e l e c t a r e a *factorilor de mediu susceptibili de a influența dezvoltarea psihologică.*
>
> *De la cea mai precoce vârstă, particularitățile genetice ale copilului contribuie la orientarea sa pentru cunoaștere și însușire a multitudinii de realități și opțiuni posibile. Copilul "activ", de pildă, se confruntă cu experiențe aparent deosebite de cele trăite de frații săi mai sedentari sau timizi. În plus, copiii și adolescenții caută mediul care îi satisface.*

Cadrul determinativ genetic al comportamentului este complex, procesualitatea (la care ne referim) neputând fi redusă doar la o relație simplă — genă-caracter — și explicată prin aceasta. Este de conceput faptul că produși genetici specifici interferează structurile nervoase și ale sistemului endocrin.

(Astfel, în scopul precizării substratului fenomenologic, apare motivată colaborarea între discipline fundamentale: genetică și neurofiziologie).

Numeroase tulburări metabolice includ, în cadrul simptomatologic, comportamente particulare, înapoiere mentală ș.a. Defectul genetic (mutația genică) condiționează producerea deficitului enzimatic, cauză a perturbării unui lanț metabolic. Drept urmare, acumularea unor produși de metabolizare intermediari, la nivelul structurilor nervoase superioare, afectează grav funcționalitatea acestora din urmă.

În unele situații — fenilalaninemie, de pildă — efectele clinice pot fi preîntâmpinate, dacă, precoce (imediat după naștere) copilul este supus unei diete specifice (fără a conține elementul care nu poate fi metabolizat — în speță, fenilalanina).

8.4.1. Comportament deviant

Implicațiile factorialității genetice în determinismul *comportamentului antisocial (agresiv)*, semnificația cauzală a acesteia în raport cu condițiile ambientale, provoacă controverse ideatice și interpretative multiple. Deși efectiv implicată, "genetica", prin ea însăși, nu poate aduce contribuții decisive într-o problematică aparent complexă. Este motivul pentru care, în tentativele proiectate în acest cadru, trebuie angajată competența unui spectru larg de specialiști: etologi, psihologi, geneticieni, psihiatri, neurologi, sociologi.

Cu privire la rolul posibil determinativ al celor două categorii de factori — ereditate și mediu — interpretările decurg din observații realizate după metodologii adecvate scopului.

Un fapt demonstrat este acela că, în rudenia probandului "antisocial", prin comparație cu familia de referință, există, de regulă, o incidență marcantă a cazurilor cu deviații comportamentale.

Concluziile studiilor gemelologice exprimă, în sens confirmativ, concordanța superioară a monozigoților (40-60%) față de cea a dizigoților (15%). Diferențele între înregistrări, de la un studiu la altul, nu anulează semnificația constatărilor. O oarecare prudență în acceptarea rezultatelor este justificată, între altele, de unele limite metodologice privind declararea tipului de gemeni, tendințele imitative comune ale acestora etc.

Discordanțele între monozigoți sunt atribuite factorilor mezologici, fiind recomandat considerației inclusiv rolul jucat de această categorie de condiții pentru exprimarea comportamentelor delictuale.

Rezultate care oferă un grad superior de încredere au fost obținute din studiul adoptaților. În seriile investigate, apare evident faptul că proporția bărbaților antisociali este superioară în rândul probanzilor (cu părinți biologici antisociali, dar crescuți în mediu adoptiv "normal"), în comparație cu martorii. Comportamentul criminal al acestora apare, în primul rând, prin condiția criminalității părinților (tați) biologici, indiferent de calitatea manifestărilor părinților adoptivi.

Rezultatele unor observații în cadru particular apar, de asemenea, semnificative pentru recunoașterea unui suport genetic, ca parte a interrelației ereditate-mediu, în determinismul deviațiilor comportamentale.

Pornindu-se de la faptul remarcat (Patricia Jacobs și colab., 1965, ș.a.), potrivit căruia în instituțiile cu caracter penal frecvența bărbaților cu cariotip 47, XYY este superioară celei din populația generală, s-a acreditat ideea asocierii între structura cromosomală modificată și delincvență, comportament agresiv etc. Ulterior, observațiile au infirmat teza unei legături cauzale între existența cromosomului Y supranumerar și comportament criminal; după cum s-a constatat, bărbații YY nu comit mai frecvent agresiuni, în special asupra persoanelor, decât bărbații cu cariotip normal.

Este demonstrat faptul că între bărbații cu diferite tipuri de anomalii gonosomale — XYY și XXY — există o relativă echivalență a prezenței lor în servicii de detenție, pentru acuze în context discomportamental. Ei au, adesea, modificări caracteriale și ale personalității asemănătoare. Natura delictelor este, în general, comună. Frecvența cu care săvârșesc actele antisociale îi apropie, de asemenea; ei se deosebesc, însă, prin această variabilă, de bărbații cu XY.

După toate probabilitățile, la indivizii cu poligonosomii există un risc superior pentru delincvență; nivelul mediu intelectual al acestora, mai redus decât al bărbaților cu cariotip normal, reprezintă, posibil, o condiție favorizantă în acest sens.

Așadar, excesul cromosomilor de sex la bărbați amplifică vulnerabilitatea acestora pentru angajare în acte delictuoase, chiar prin influența unor stimuli criminogeni aparent lipsiți de semnificație pentru restul indivizilor din populație.

Fiind constatate, la cei supuși discuției, frecvența mai mare a perturbărilor neurofiziologice, tulburărilor epileptice, afecțiunilor mentale, se consideră, totodată, că manifestările antisociale ar reprezenta efecte ale interferenței condițiilor ambientale (factori educaționali și relaționali) cu o "patologie cerebrală minimală" proprie; ceea ce nu poate fi considerat, însă, că posesorul unui cromosom de sex suplimentar este expus fatalității biologice, pentru care previziunile nu ar putea fi decât nefavorabile.

Tentativa de a demonstra, în condiții experimentale — la șoareci de laborator — existența unui factor genetic implicat în comportamentul agresiv s-a soldat cu rezultatele contradictorii; unele interpretări angajau, în această fenomenologie, cromosomul de sex Y, alteori se considera probabilă intervenția unei gene autosomale. Cu privire la acest aspect, s-a susținut absența inegalității între sexe.

Utilizarea indicatorilor genetici a permis, recent, recunoașterea unei legături între gena 4 s t e r o i d - s u l f a t a z ă *(ca marker) și o genă posibil răspunzătoare pentru comportamentul agresiv al animalelor (șobolanul alb); locusul genei funcționale implicate a fost identificat în zona recombinantă a cromosomului X și cromosomului Y. Fără a fi declarată "gena agresivității", aceasta se presupune a avea un rol în mecanismele neuromediatorii. Este, astfel, o dovadă a rolului genei mutante în exprimarea unui caracter aflat la limita variației normale (ne-patologice).*

Încercarea de a extrapola rezultatele obținute prin experiment, la om, se dovedește nerealizabilă, între altele și datorită absenței omologiei între tipuri de comportament ale animalelor (șoareci de laborator, de pildă) și ființelor umane.

În legătură cu comportamentul uman, actualmente, nu dispunem de posibilități de identificare a echipamentului genic specific ori pentru stabilirea efectului acestuia. Se tentează, însă, aprecieri, în legătură cu posibile elemente de risc, care decurg din particularități comportamentale ale părinților biologici. La acestea se adaugă observația potrivit căreia tulburările de conduită în perioada adolescenței prefigurează riscul crescut pentru manifestări antisociale și (sau) alcoolice ulterioare. Cadrul determinant genetic, respectiv mezologic al deviațiilor comportamentale în adolescență este, de aceea, cu atât mai important de stabilit.

După cum s-a constatat, implicații în determinismul comportamentului antisocial are fondul biologic; antecedentele antisociale și alcoolice (încărcătura psihopatologică familială) pot fi considerate sugerative pentru o anumită susceptibilitate biologică. Cu mare probabilitate, manifestările discomportamentale ale adolescenților se dezvoltă pe fondul predispoziției genetice.

Exprimarea clinică devine posibilă ca efect al procesului "combinativ" între factori: genetic și mezologic; o situație cu șanse de a fi realizată, prin expunerea indivizilor predispuși genetic la condiții externe favorizante (fig.42).

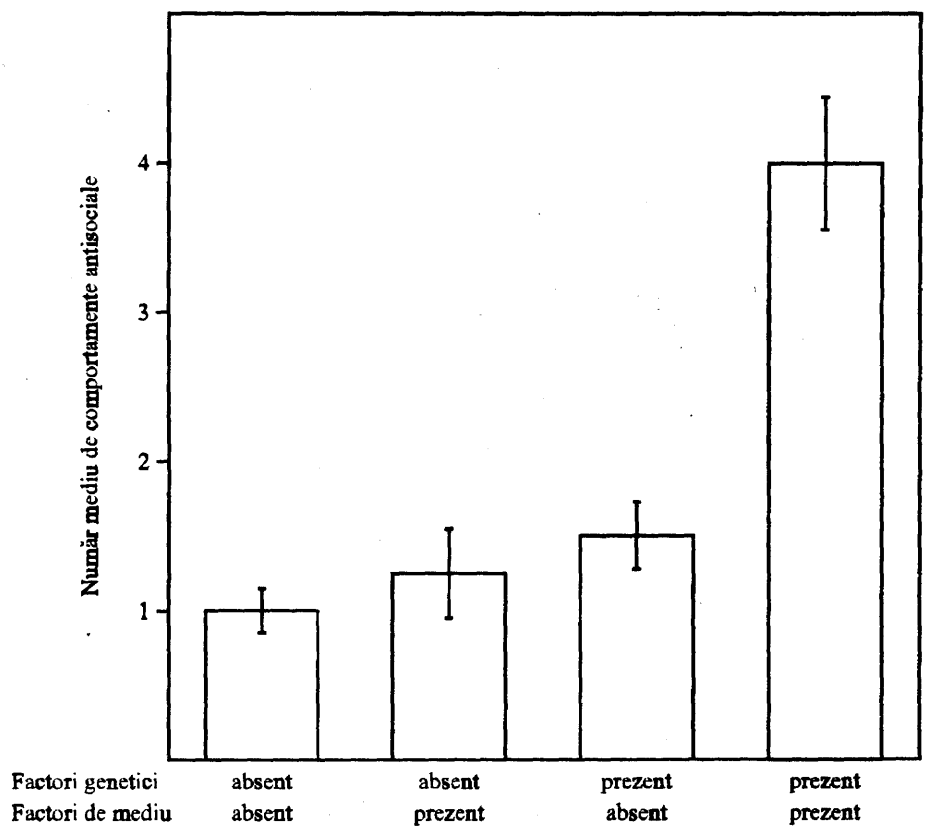


Fig. 42 - Interacțiunea ereditate-mediu în condiționarea tulburărilor comportamentale (după Cadoret și colab., 1982)

Gradul de influență negativă a ambientului pare a fi mai accentuat cu cât unele evenimente — întrerupere prelungită a prezenței / îngrijirii materne, conflictualități intrafamiliale, familie descompusă ș.a. — survin mai precoce în viața copilului.

Mediul deține, deci, semnificația unui "catalizator"; acțiunea se exercită în raport cu substratul genetic.

Indivizii de sex masculin fac dovada unei susceptibilități mai pronunțate la adversități ambientale; băieții sunt mai vulnerabili la influențe stressante familiale — consum alcoolic abuziv, acte antisociale, absențe parentale, conjuncturi psihiatrice ș.a. — aparent implicate în determinismul comportamentului antisocial.

Unele diferențieri între sexe, sesizabile, sunt explicabile în raport cu natura fondului biologic (familial). Comportamentul antisocial al părinților biologici reprezintă un factor predispozant pentru manifestări similare, sub o formă mai accentuată la fiice decât la fii; în schimb, comportamentul alcoolic al părinților adevărați este mult mai posibil a avea semnificație predictivă pentru comportamentul antisocial la descendenți de sex masculin.

Cele mai multe constatări, în context, au implicații într-o perspectivă pragmatică, preventivă. Recomandările se orientează spre adoptarea unor atitudini care au drept obiectiv, în special, influențarea, modelarea, electia mediului de viață, pentru a corespunde unor potențiale reduse de risc.

8.4.2. Alcoolism

Alcoolismul aparține categoriei de tulburări "comune". Incidența cunoscută a manifestării sale este 3-5% în populația masculină și 0,1-1% în populația feminină. În societatea americană, între 5-15% dintre bărbați și 1-5% dintre femei sunt înregistrați ca alcoolici (Grove și Cadoret, 1983).

> *În general, statisticile oferă cifre aproximative, dimensiunea socială a tulburării fiind, practic, dificil de precizat. Se recunoaște, însă, că atât din punct de vedere al mentalității actuale cât și la nivelul diferitelor structuri ale societății (economică, publicitară, instituțională) reacția față de consum este extrem de favorizantă.*

Deși, pentru definirea tulburării nu s-a găsit, deocamdată, o formulare unanim acceptată există, totuși, un consens larg asupra trăsăturilor esențiale asociate care o caracterizează: exces al ingestiei alcoolice, consecințe sociale ale consumului abuziv, incapacitate de control asupra consumului alcoolic sau întreruperii sale.

Definiția fenomenului comportă nuanțări, în funcție de normele sociale particulare ale culturilor diferite. Într-o anumită accepțiune, alcoolismul pare mai curând un sindrom comportamental dezadaptativ, decât o boală în înțelesul medical al noțiunii (Hill, 1985).

Abordarea problemei modelului medical al alcoolismului prezintă importanță, mai ales prin perspectivă asupra strategiilor terapeutice; aceasta implică colaborări interdisciplinare (psihiatru, psiholog, sociolog ș.a.) pentru intervenții necesare specifice, în oricare stadiu de manifestare a "bolii".

Trebuie subliniat faptul că tulburarea este rezultatul unui proces de progresivitate, fiind dobândită după ingestie prelungită, permanentă de alcool. Indivizii în cauză se deosebesc, de regulă, prin formele evolutive ale consumului și de asemenea prin aspectele clinice. Individul nu se "naște" alcoolic; el "devine" alcoolic. Este probabil că subiecții se deosebesc între ei prin ceea ce reprezintă susceptibilitatea de a manifesta tulburarea.

Nu poate fi recunoscută o perioadă "favorabilă" debutului. Mai frecvent, el se produce, totuși, între 20-40 ani; anterior vârstei de 15 ani acesta este neobișnuit, în timp ce la vârste înaintate este foarte rar.

Adesea, consumul abuziv alcoolic se exprimă în contextul unor tulburări psihopatologice: depresie, personalitate antisocială. Când acestea din urmă reprezintă afecțiunea de "bază", inițială, alcoolismul este definit ca *secundar*.

> *Această formă de manifestare trebuie a fi deosebită de ceea ce reprezintă alcoolismul* primar — *fără tulburări afective și comportamentale preexistente. De altfel, alcoolicii "puri" au mai multe rude biologice cu același tip de manifestare. Distincția între cele două categorii numite este necesar a fi realizată, mai ales în perspectiva interpretărilor etiologice și aprecierilor prognostice.*

Între sexe există diferențe, femeile fiind afectate în proporție mai redusă decât bărbații. La acestea, vârsta de debut a tulburării este mai tardivă, iar posibilitatea manifestării unei simptomatologii depresive primare mai accentuată. Unele paralelisme în context determinativ alcoolic, la cele două sexe, sunt vizibile doar între anumite limite.

Cauzalitatea alcoolismului constituie un subiect controversat, față de care, alături de elemente acceptabile,se mențin incertitudinile.

Dovezile privind participarea factorilor genetici provin din studii familiale, studii gemelare, studii de adopție, asocieri sau linkage.

> *Majoritatea observațiilor confirmă caracterul, frecvent, "familial" al manifestărilor alcoolice. După cum s-a constatat, prevalența cazurilor*

"alcoolice" sau abuziv alcoolice este semnificativ superioară în familia probandului etilic (aproximativ 25% din rude masculine; 5-10% din rude feminine), în comparație cu acea existentă în populația generală. Între rezultatele studiilor realizate sunt, însă, diferențe sesizabile. Incidența marcantă a stărilor alcoolice în rudenia probandului poate fi raportată, deopotrivă, la influențe ambientale sau genetice.

Rata concordanței pentru alcoolism la gemeni monozigoți — peste 55% — apare semnificativ superioară concordanței gemenilor dizigoți — aproximativ 30%. Absența unei concordanțe absolute, la primii numiți, este atribuită posibilelor influențe mezologice.

La rândul său, studiul adoptaților a relevat tendințele corelative între starea alcoolică a unora dintre aceștia și alcoolismul genitorilor. Riscul pentru a manifesta "boala", la acei care au fost separați de cadrul familial inițial, este amplificat — de patru ori — în comparație cu subiecții martor, chiar în condițiile privării totale de informații asupra problemelor existențiale ale părinților biologici; ceea ce nu se întâmplă, însă, cu descendenții părinților "normali", care conviețuiesc într-un mediu adoptiv alcoolic.

Rolul, dovedit, al factorului genetic se exercită, posibil, la diferite niveluri fiziologice și clinice legate de consum etanolic: susceptibilitatea la efectele intoxicației acute; metabolizarea etanolică; adaptarea sistemului celular la ingestie cronică; susceptibilitatea la complicații medicale și de comportament; factorii predispozanți ai personalității ș.a. În consecință, se poate intui faptul că alcoolismul nu se moștenește "prin sine", dar prin factori de mediere, ca reprezentări ai componentei genetice.

Există o variabilitate biologică pronunțată în privința răspunsului la alcool. Unele persoane acuză senzații dezagreabile, urmate de reacții adverse, după ingestia produsului alcoolic. La acestea, pare puțin probabilă inițierea unui proces evolutiv către dependență alcoolică; ele se deosebesc, așadar, de persoanele aparent "vulnerabile". Majoritatea indivizilor din populație nu aparțin, însă, uneia din aceste două categorii.

Diferențele legate de metabolizarea etanolului — de exemplu, nivelul superior al unor metaboliți etanolici (acetaldehida), după ingestia unei cantități de alcool, inclusiv la rude nealcoolice ale persoanei afectate, comparativ cu martorii — indică o particularitate "familială", manifestă pe un suport genetic.

Între trăsăturile de personalitate ale indivizilor, care ulterior au devenit alcoolici, mai frecvent, au fost remarcate: impulsivitate, nonconformism, tendințe de asociere ș.a.; ei dovedeau, totodată, capacitate diminuantă de autocontrol, nesupunere, depășire a normelor sociale. Un element prefigurativ al alcoolismului pare a fi personalitatea deviantă. Mulți dintre copiii hiperactivi, cu comportament agresiv, cu accese de furie frecvente, cu absențe sau demisii școlare, "nesupuși" ș.a. au dezvoltat, mai târziu, comportament alcoolic.

Sunt caracteristice, între altele, alcoolicilor: imaturitatea, tendințele de evitare a solitudinii, imposibilitatea de a stabili legături durabile cu semenii, dezinhibiția, sărăcia imaginară, fragilitatea sentimentelor de identitate și autonomie, impulsivitatea, tendințele depresive ș.a., fiecare dintre aceste trăsături ale personalității lor putând îndeplini un rol particular, determinant în apariția și perenizarea conduitei legată de consum abuziv alcoolic (alcoolism).

În una din formele de alcoolism delimitate (tip II), apar asociate tendințe depresive, gestualități antisociale, impulsivitate; manifestările debutează precoce (adolescență) și angajează, probabil, factorul genetic. Altă formă a alcoolismului (tip I), se caracterizează prin debut mai tardiv; tulburarea se dezvoltă în condițiile personalității "comune"; factorii ambientali par a avea un rol determinativ preponderent.

Recunoașterea unei asocieri între fond biologic, tip comportamental în copilărie și adolescență, pe de o parte, și consum alcoolic al adultului, pe de altă parte, ar oferi premise predictive în ceea ce privește variabilele personalității ca factor potențial în determinismul alcoolismului.

Trebuie înțeles, totodată, faptul că dacă există dovezi ale unei vulnerabilități biologice, aceasta constituie o premisă; dezvoltarea fenomenologiei alcoolice este influențată, de regulă, de factori exogeni (socio-culturali).

În aproape jumătate din situațiile cunoscute, tulburarea se manifestă în rudenie (alcoolism "familial"). La indivizii care fac parte din familii alcoolice, primele simptome apar la o vârstă mai timpurie, forma de dependență este mai gravă, evoluția fenomenologiei alcoolice, în general, este mai accelerată; ei se deosebesc, prin aceste particularități, de alcoolicii care reprezintă un caz "izolat" în familie. La primii evocați, hiperactivitatea și tulburările de conduită caracterizează, în multe situații, copilăria. La aceiași, tabloul psihopatologic al familiei este mai puțin nuanțat, neincluzând, de regulă, alte tulburări psihiatrice

Decurgând din acest aspect, s-a acceptat echivalarea sensului de alcoolism "familial" cu cel de alcoolism "primar".

Istoria familială pozitivă a alcoolismului are semnificație predictivă. Această condiție amplifică (de patru-cinci ori) riscul descendenților unui alcoolic — indiferent sexul — de a deveni dependent față de alcool; și, cu atât mai mult, în situația când aceștia sunt hiperactivi sau impulsivi.

Distincția între formele de alcoolism, înfăptuită pe baza incidenței familiale a cazurilor, apare, așadar, ca o condiție cu rezonanță clinică, în măsura în care această realizare promite avantaje predictive. În prezent, posibilitățile de identificare a factorilor de risc și apreciere a semnificației acestora pentru dezvoltări alcoolice în adolescență sunt relativ limitate.

Alcoolismul, în varianta de exprimare fenomenologică familială, nu poate fi acceptat ca o formă simplă de comportament dobândită ("moștenire socială"). "Alcoolismul", ca boală, în contrast cu variatele tipuri și grade de abuz alcoolic, pare a fi controlat de factori genetici specifici, ceea ce poate explica dimensiunea familială a stărilor.

Determinismul tulburării nu poate fi redus, însă, la un singur factor, considerat, deopotrivă, necesar și suficient. Posibil, factorii biologici au doar parțial implicație în condiționarea manifestărilor, recunoașterea acestui tip de influență apărând utilă, în special, pentru identificarea persoanei cu risc.

Unele aspecte circumscrise noțiunii de "transmitere" nu depășesc, încă, nivelul probabilităților.

> *Incidența superioară (de 5-30 ori) a tulburării în cadrul populației masculine, comparativ cu cea feminină, pare sugerativă pentru modul de transmitere legat de sex; o ipoteză care nu se verifică, însă, decât între limite restrânse. De altă parte, modul de repartizare a cazurilor în familie nu pare să corespundă recesivității autosomale. Datele familiale ar susține ideea transmiterii printr-o genă dominantă doar dacă se acceptă că efectul (frecvența cazurilor) a fost obținut inclusiv prin influența unor gene modificatoare și (sau) factorilor ambientali.*

Potrivit variantelor interpretative care decurg din aprecierile globale, apare improbabil că predispoziția persoanelor cu risc pentru alcoolism are drept suport elementul genetic unic. Reacția individuală la alcool, de pildă, ar putea fi rezultatul interacțiunii unor factori genetici multipli și factori ai mediului. Este posibilă existența unor subtipuri clinice alcoolice, mai mult sau mai puțin manifeste prin influența condițiilor ambientale; apar, probabil, fenocopii ale

tabloului clinic alcoolic; în aceeași măsură, poate fi mai mult decât un tip de vulnerabilitate biologică, dar forme cu substraturi genetice diferite, proprii diferitelor familii.

Este unanim acceptat că aspectele determinative legate de alcoolism aparțin unui cadru problematic complex; abordarea acestora implică o angajare, obligatoriu, interdisciplinară, într-o acțiune pluriaxială, adesea simultană.

CAPITOLUL IX

PATOLOGIE GENETICĂ

9.1 DEFINIȚIE. FRECVENȚĂ. TIPURI

În peisajul amplu și variat al patologiei umane, bolile genetice ocupă o poziție prioritară, datorită reprezentării numerice semnificative, frecvenței în populație, consecințelor clinice și sociale. După cum se constată, între 5% și 15% dintre nou-născuți au o tulburare genetică, care se manifestă sau se va manifesta cândva în cursul vieții lor.

Se recunoaște, totodată, o anumită participare genetică în unele forme patologice a căror cauză a fost considerată, deseori, incertă sau chiar ignorată.

În plus, avându-se în vedere capacitatea de reacție diferită a indivizilor care alcătuiesc o populație, sau familie, față de o agresiune cu semnificație patogenetică, pare oportun a lua în considerație "calitatea terenului"; noțiunea, care depășește condiția ipotezelor, prin semnificație, este similară cu referința la constituția genetică proprie persoanei, bază a ''specificității'' apariției sau evoluției bolii.

În determinismul unei stări patologice, factorii genetici intervin, de regulă, în interrelație cu cei mezologici, ponderea fiecăruia dintre aceștia fiind, după caz, diferită.

Sunt cunoscute sub denumirea de **boli genetice** acele afecțiuni a căror cauzalitate este predominant genetică. Contribuția factorilor genetici — mutații genice, anomalii cromosomale — în determinismul tulburării apare superioară, deci (peste 50%), altor categorii de influențe (mezologice).

Este necesar a realiza, totodată, distincția asupra "sensului" noțiunilor și anume că, deși "genetică", o boală nu este, în mod obligatoriu, ereditară; cele mai multe afecțiuni determinate de anomalii cromosomice nu se moștenesc.

Să precizăm, firesc, pentru o corectă înțelegere, că ceea ce se "transmite" nu este boala, ci mutația (care condiționează producerea bolii).

Pentru foarte multe tulburări există doar o *predispoziție genetică*, asigurată de participarea mai redusă (sub 50%) a factorilor ereditari; aceasta este consecința unei configurații genetice (poligenie) particulare, datorită căreia organismul uman deține o susceptibilitate aparte, proprie, față de influențe exterioare. Unele condiții de mediu — nefavorabile pentru individul "predispus" — se dovedesc contributorii pentru declanșarea bolii.

În generațiile succesive familiale se moștenește, așadar, predispoziția (pentru: schizofrenie, unele tipuri de malformații, hipertensiune arterială ș.a., de pildă); mediul potențează producerea efectului (starea de boală).

Deși, ca entități separate, bolile genetice sunt rare, numărul global al afecțiunilor cu substrat genetic este remarcabil: unele dintre acestea sunt condiționate de o singură genă mutantă, cu transmitere dominantă sau recesivă (autosomală ori legată de sex); o altă parte, sunt expresia unei anomalii cromosomale, numerică sau structurală; majoritatea, reprezintă produsul interacțiunii mai multor gene (poligenie) cu factori de mediu (multifactorialitate).

Este acceptat faptul că *frecvența* bolilor genetice nu poate fi exprimată prin valori standard, îndeosebi, ca urmare a distribuției neuniforme a genelor mutante în populație. Oricum, în colectivități umane diferite, rata de apariție și distribuție a acestora nu este echivalentă; deși bolile din această categorie sunt comune, în general, populațiilor, ele pot avea o răspândire diferențiată (neuniformă), în funcție de anumiți factori și criterii (individuale, geografice, etnice ș.a.).

Frecvențele bolilor determinate de mutație genică unică variază între limite foarte largi: după unele statistici, între 0,22% (în Canada) și 3,60% (în Irlanda de Nord). Media generală acceptată, pentru afecțiunile cu determinism monogenic — de regulă, tulburări metabolice — este 1,1%. În realitate, posibil, valorile incidențelor sunt mai mari (2-3%), mai ales dacă se iau în considerație și alte categorii patologice (psihice, de pildă), probabil, cu același mod de determinare.

Între 0,5-1% dintre nou-născuții vii au o anomalie cromosomală oarecare, numerică sau structurală. Defectul citogenetic are consecințe clinice variate; el determină apariția sindroamelor cromosomale. În plus, dezechilibrul survenit la acest nivel genetic reprezintă o cauză majoră de producere a avorturilor spontane.

> *Anomalii ale numărului și structurii cromosomilor au fost identificate la aproximativ 65% dintre produșii de concepție; între copiii născuți morți, o parte (6-10%) prezentau defecte de aceeași natură.*

Bolile poligenice / multifactoriale alcătuiesc un grup polimorf, în care sunt incluse tulburări foarte diferite ca natură. Componenta lor genetică deține pondere variabilă.

Categoria de afecțiuni la care ne referim, are o bună reprezentare în populație, incidența globală a acestora depășind valoarea de 10%.

Cele mai multe informații disponibile sunt cu privire la malformațiile congenitale; după toate probabilitățile, frecvența acestora — generală sau pe sisteme și aparate — este diferită, de la o populație la alta. Aprecierile, în legătură cu subiectul, pot fi influențate, însă, de conținutul și numărul criteriilor diagnostice utilizate, rezultatele identificării, respectiv nerecunoașterea unor modificări minore etc., ceea ce explică, uneori, diferențele accentuate între comunicări.

9.2. PARTICULARITĂȚILE BOLILOR GENETICE

Recunoașterea "naturii" genetice a unei tulburări se impune ca o condiție esențială, în perspectiva adoptării unei conduite corespunzătoare situației — specifică, diferențiată. Certitudinea asupra diagnosticului constituie, de altfel, o necesitate (hotărâtoare) atât pentru prognosticul privind evoluția individului (copil) cât și pentru satisfacerea interesului parental, planning familial ș.a.

Asupra acestor aspecte pot fi găsite rezolvări doar în urma înfăptuirii unor investigații complexe: cercetarea istoriei familiale, înregistrarea datelor anamnestice, cercetări biochimice și citogenetice (asupra individului; uneori și a familiei) etc.

Ca urmare a observațiilor sistematice, a fost posibilă formularea unor ***criterii,*** semnificative pentru definirea tulburărilor genetice.

Așadar, bolile genetice pot avea caracter *ereditar* — adică se transmit în succesiunea generațiilor, după reguli caracteristice. Dar, dincolo de această

realitate, să luăm în considerație faptul că particularitatea nu este obligatorie; ea nu se exprimă, de pildă, în situația când individul are o perioadă limitată (scurtă) de supraviețuire sau nu posedă capacitatea reproductivă.

Bolile genetice pot fi *familiale* — ceea ce înseamnă că mai mulți indivizi înrudiți biologic sunt afectați. Criteriul nu este, însă, absolut; în familie, boala genetică se poate manifesta sporadic (caz izolat).

> *Existența "cazului sporadic" creează, aparent, o situație în contradicție cu legile eredității. Cauzele acestei conjuncturi sunt multiple: boala se manifestă, uneori, ca o consecință a mutațiilor dominante nou apărute; alteori, se exprimă ca efect al unei gene dominante cu transmitere neregulată, lipsită de manifestare, deci, în generațiile anterioare; mai frecvent, tulburarea apare ca expresie a unei gene recesive aflată în cuplu alelic homozigot; ea poate fi condiționată inclusiv de o mutație recesivă situată pe cromosomul sexual X, nouă sau transmisă de mamă la descendentul de sex masculin; sporadic, apar, aproape întotdeauna, manifestările determinate de anomalii cromosomale.*

Între cele două forme de expresie — "familial" și "genetic" — nu sunt, obligatoriu, echivalențe de conținut; altfel spus, noțiunea de "familial" nu este un substituent al noțiunii de "genetic".

Unele tulburări, pentru care se confirmă caracterul "familial", sunt cauzate, în realitate, de factori mezologici repetitivi sau cu influență comună asupra persoanelor înrudite.

Certitudinea de boală genetică poate fi adusă, în mod probator, de elemente biochimice (de pildă, defect enzimatic) sau citogenetice (anomalie cromosomică), în cadrul tentativei investigatoare la care sunt supuși indivizii înrudiți biologic; circumstanțial, recunoașterea "naturii" bolii poate fi realizată pe baza studiului epidemiologic sau genealogic.

Faptul că, uneori, aceeași formă de manifestare (tulburare) poate fi condiționată genetic sau mezologic (fenocopie), creează dificultăți în precizarea diagnosticului etiologic.

> *Microcefalia, de pildă, constituie un exemplu, în acest sens; defectul somatic poate avea drept cauză, deopotrivă, factori exogeni (virus rubeolic, Toxoplasma, iradiere maternă ș.a.) sau genetici (genă recesivă în cuplul alelic homozigot).*

Bolile genetice, deși determinate *prenatal*, nu se manifestă, obligatoriu, imediat după naștere. Situațiile se diferențiază, debutul producându-se, pentru diferitele afecțiuni, la vârste diferite.

Bolile genetice pot fi *congenitale* (prezente la naștere), manifestate clinic sub o formă mai mult sau mai puțin gravă. Dar, este necesar să înțelegem inclusiv faptul că unele dismorfisme ale nou-născutului se exprimă, în fond, (și) ca o consecință a intervenției unor factori exogeni asupra produsului de concepție, în perioada organogenezei.

Se acceptă, ca principiu general, că tulburările foarte grave sunt manifeste imediat după naștere sau curând după aceea. De regulă, simptomatologia se agravează în timp.

Recunoașterea unor "tipuri", în cadrul global al bolilor genetice, apare posibilă, având în vedere varietatea manifestărilor și gradele diferite de severitate ale tablourilor clinice. În raport cu aceste criterii, afecțiunile pot fi:

— asimptomatice și lipsite de consecințe — ca expresie a tulburărilor fără răsunet clinic;
— simptomatice — în circumstanțe particulare, favorabile;
— cu evoluție moderată — fără efecte agravante sau limitative asupra mediei de viață;
— cu manifestări severe — în care, datorită modificărilor morfologice și perturbărilor funcționale supraviețuirea este limitată.

În general, evoluția și durata bolii au caracter individual.

Asupra determinismului genetic, se cuvine a fi subliniate unele aspecte particulare; acestea se referă, între altele, la asemănarea fenotipică existentă între entități clinice, controlate, însă, de gene mutante diferite. Aceeași formă de manifestare poate reprezenta, deci, efectul unor evenimente mutaționale distincte; "același sindrom" poate fi expresia unor mutații independente, cu mod de transmitere specific. Fenomenul semnifică o *heterogenitate genetică.*

> M u c o p o l i z a h a r i d o z e l e, *grup de boli ereditare provocate de o perturbare a metabolismului mucopolizaharidelor, reprezintă un exemplu, în acest sens. Inițial, s-a "constatat" identitatea tabloului clinic la toți indivizii afectați. Ulterior, părerile au fost reconsiderate. Hunter și, apoi, Hurler au descris, separat, două sindroame — care le poartă numele — cu numeroase similitudini, dar și deosebiri; una dintre acestea ultime, fundamentală, constă în modul diferit de transmitere* (s i n d r o m u l H u r l e r — *recesiv autosomal;* s i n d r o m u l H u n t e r — *recesiv legat de sex).*

Este confirmată, totodată, în acest cadru "metabolic", existența altor forme patologice distincte: sindromul Scheie, sindromul Sanfilippo, sindromul Morquio, sindromul Maroteaux-Lamy. *Ele se transmit după modul recesiv autosomal. Diagnosticul de certitudine și diferențierea acestora sunt realizate, în special, pe baza rezultatelor investigațiilor biochimice (stabilirea defectului enzimatic).*

Simptomatologia constă, în general, din: modificări somatice (dismorfisme), deficit mental, malformații scheletice (vezi capitolul "Boli monogenice").

Este probabil că marea majoritate a tulburărilor cu determinism monogenic (mendeliene) se caracterizează prin heterogenitate genetică. Recunoașterea acestui fenomen nu are doar valoare teoretică, dar și perspectivă practică, reprezentând o premisă pentru succesul și acuratețea rezolutivă în cadrul specific al profilaxiei genetice; prin aceasta, se asigură condiții pentru aprecierea riscului de recurență și posibilitatea de stabilire a diagnosticului.

Intenția de explicare contextuală a unor manifestări, somatice sau psihice — uneori izolate alteori, în cadrul unui sindrom sau grup de sindroame condiționate de mutații independente — este grevată, adesea, de dificultăți (exemplu, surditatea ș.a.); așa cum este amenințat inclusiv proiectul de a realiza distincția între o tulburare genetică și alta, clinic asemănătoare, dar condiționată mezologic (fenocopie).

9.3. BOLI MONOGENICE

Cele mai multe dintre bolile ereditare umane au determinism monogenic; ele se transmit, deci, conform legilor mendeliene.

Consecințele directe ale mutațiilor genice constau în alterări ale "calității" structurilor proteice ori perturbări ale ritmului sintezei acestora, deci, a "cantității" produse. Modificarea structurii și/sau funcției unei proteine reprezintă efectul primar al mutației genice. El se află la baza unor modificări secundare, la nivelul țesuturilor și organelor; acesta este fondul organic de exprimare a bolii.

Sinteza unui compus (enzimă) modificat reprezintă condiția de perturbare a unei căi metabolice. Astfel, existența unui "bloc metabolic" ar putea determina: absența produsului final, realizând o

condiție suficientă pentru producerea tulburării; acumularea produsului prezent "până la" punctul de blocare a reacției; depunerea produsului ne-metabolizat în țesuturi și organe (cu efecte toxice); devierea căii metabolice, având ca rezultat un produs final inactiv sau cu efect toxic (fig.43).

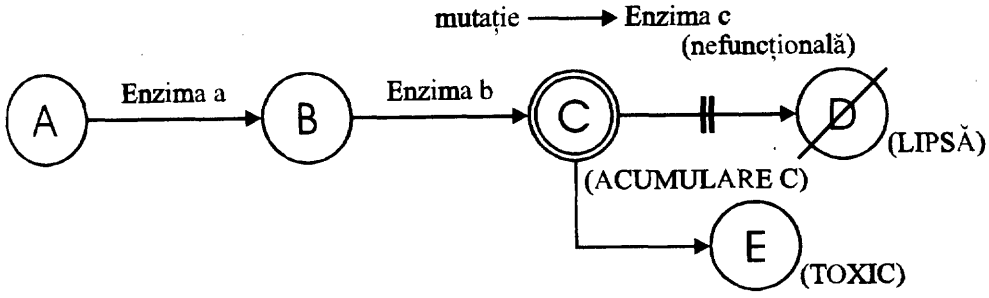


Fig. 43 — Efecte ale perturbărilor enzimatice (după Covic, 1981)

Aceste eventualități constituie cauza unor tulburări, cunoscute ca *''erori înnăscute de metabolism''*, cu consecințe grave asupra stării de echilibru biologic. Ele aparțin capitolului de *patologie moleculară* (boli moleculare).

Bolile moleculare ereditare au ca substrat modificările calitative sau cantitative în sinteza unor proteine, provocate de mutația unei alele; alterarea proteinelor structurale sau cu rol funcțional (enzime) se exprimă prin starea patologică, manifestă sau potențială.

Deficitele enzimatice pot afecta oricare dintre procesele metabolice, aflându-se la originea unor manifestări specifice.

În raport cu totalitatea acestui tip de afecțiuni, efectele se pot constata în etape diferite ale vieții individului. Bolile cu debut precoce au, de regulă, o evoluție mai rapidă; cele ale căror prime manifestări apar mai tardiv au o desfășurare prelungită. Tulburările care se exprimă ca efect al acumulării unor compuși macromoleculari (mucopolizaharidozele, de pildă) se caracterizează printr-o evoluție lentă. Erorile de metabolism ale aminoacizilor, zaharurilor simple ș.a. pot cauza, însă, tulburări clinice acute.

Multe dintre deficitele mentale severe (3-7%) apar ca o consecință a tulburărilor metabolice sau endocrine cu determinism genetic. Bolile — complexe și,

adesea, cu aspect și evoluție derutante — aparținând categoriei "encefalopatiilor metabolice" reprezintă expresia clinică a afecțiunilor sistemului nervos central, la originea cărora se află erori de metabolism. Se cuvine a sublinia, totodată, faptul că un număr de boli endocrine sunt, de fapt, boli moleculare.

În consecință, apare importantă identificarea naturii defectului fundamental, deoarece, prin aceasta, devine posibilă definirea etiologică a stării patologice, se asigură oportunitatea acordării sfatului genetic și, ocazional, se stabilesc premisele pentru o intervenție terapeutică specifică.

Dificultățile cu privire la finalizarea unor asemenea inițiative nu pot fi, însă, ignorate; între altele, ca urmare a faptului că un tip de manifestare — deficit mental — reprezintă atributul nu doar a unei singure boli, sau grup restrâns de tulburări, ci pentru numeroase (peste o mie), unele aparent asemănătoare clinic.

Existența unor semne asociate apare, adesea, sugerativă pentru identificarea cazurilor afectate prin tulburări înnăscute de metabolism; elementele recunoscute au valoare orientativă pentru pronunțare asupra diagnosticului.

Prezența mai multor membri (în special, frați) afectați în familie, ar putea constitui o dovadă despre natura și condiția determinativă a bolii; aceasta, ca urmare a faptului că, foarte frecvent, transmiterea genei implicate (tulburării) se realizează după modelul recesiv autosomal.

De regulă, la naștere, tabloul fenotipic general nu motivează vreo bănuială asupra condiției patologice a copilului, aspectul clinic fiind nemodificat. Unele elemente dismorfice (facies particular !), apar și se accentuează ulterior; procesul are caracter progresiv.

Starea de acidoză, descoperită prin proceduri biochimice, este considerată un indicator specific al unora dintre tulburările metabolice (în special, ale acizilor grași).

Deteriorarea progresivă a funcțiilor mentale și neurologice reprezintă, deopotrivă, o particularitate a tabloului clinic, într-un număr semnificativ de boli cauzate de erori metabolice; procesualitatea evolutivă constă nu doar în agravarea anomaliilor neurologice, dar, de asemenea, în regresia în ariile psihică și motorie a elementelor dobândite până la o anumită etapă a vieții. Fenomenul apare evident, în raport cu tipul și natura bolii, în diferite momente ale existenței individului: postnatal, primii ani, adolescență sau mai tardiv. Vârsta la care se manifestă primele semne de anormalitate este considerată, de altfel, un reper semnificativ pentru orientare diagnostică.

Posedând cunoștințe despre nivelul de dezvoltare individuală, psihică și motorie, corespunzător vârstei, nu este prea mare dificultatea de a sesiza modificările determinate de evoluția bolii (pierdere a facultăților motorii, regresie intelectuală, disartrie ș.a.), după primul an de viață. Există diferențieri

ale expresiei clinice între afecțiuni care debutează precoce și cele ale căror prime manifestări sunt apărute ulterior — între unu și patru ani, de pildă.

Se particularizează, deopotrivă, tulburările cu exprimare mai tardivă. Pentru bolile metabolice "juvenile" (perioada 6-14 ani), evoluția lentă, într-un interval de câțiva ani, reprezintă o caracteristică; simptomatologia neurologică pare să dovedească, în unele cazuri, afectarea limitată a structurilor nervoase, având ca efect exprimarea unor sindroame neurologice, mai mult sau mai puțin clar focalizate.

> *În raport cu aceeași perioadă de vârstă, se pot recunoaște, însă, tendințe către o simptomatologie cu elemente aparent comune, a unor encefalopatii metabolice diferite. În consecință, se recurge la rezolvări de tipul diagnosticului diferențial — între diferite boli metabolice, între acestea și alte entități morbide care se exprimă, în aceeași etapă a vieții, pe fondul afectării sistemului nervos. De altfel, există motivația clinică și, deopotrivă, dovada biochimică pentru a considera "vârsta" ca un criteriu valabil pentru distincție între afecțiuni.*

Transmiterea genetică a maladiilor în cauză se realizează după moduri variate: recesivitatea autosomală (mai frecvent), recesivitate legată de sex sau dominanță.

În general, *frecvența* bolilor condiționate de mutații genice este redusă. Se apreciază că între 1:4000 și 1:200.000 nou-născuți prezintă o tulburare clinică determinată de o eroare metabolică specifică; pentru unele dintre acestea, există diferențe regionale importante (tabel XI).

Afecțiune	Frecvență
Hipotiroidism congenital	*1:3.500*
Fenilcetonurie	*1:11.000*
Sindrom Sanfilippo	*1:24.000*
Leucodistrofie metacromatică	*1:40.000*
Boala Fabry	*1:40.000*
Boala Gaucher (evrei ashkenazi)	*1:2.500*
Boala Tay Sachs	
evrei ashkenazi	*1:5.600*
populație generală	*1:500.000*
Acidurie arginin succinică	*1: 60.000*
Sindrom Hunter	
evrei ashkenazi	*1:67.500*
populație generală	*1:150.000*

Afecțiune	Frecvență
Galactozemie	*1: 75.000*
Sindrom Hurler	*1:10.000*
Boala urinilor cu miros de sirop de arțar	*1:120.000*
Homocistinurie	
Irlanda	*1:40.000*
populație generală	*1:200.000*

Tabel XI — Frecvența la naștere a unor boli metabolice (după Moser, 1982)

Dismetaboliile se constituie într-un fond de boli genetice a cărui reprezentare globală este semnificativ superioară; ponderea acestuia este în ascensiune, prin identificarea unor noi afecțiuni circumscrise categorial.

Posibilitățile de diagnostic și tratament sunt, însă, limitate și, totodată, costisitoare.

Tulburările metabolice determinate de deficite enzimatice se asociază cu manifestări clinice variate; întârzierea mentală sau deficiențele neurologice provocate de perturbări ale dezvoltării structurilor nervoase superioare fac parte, uneori, dintre acestea.

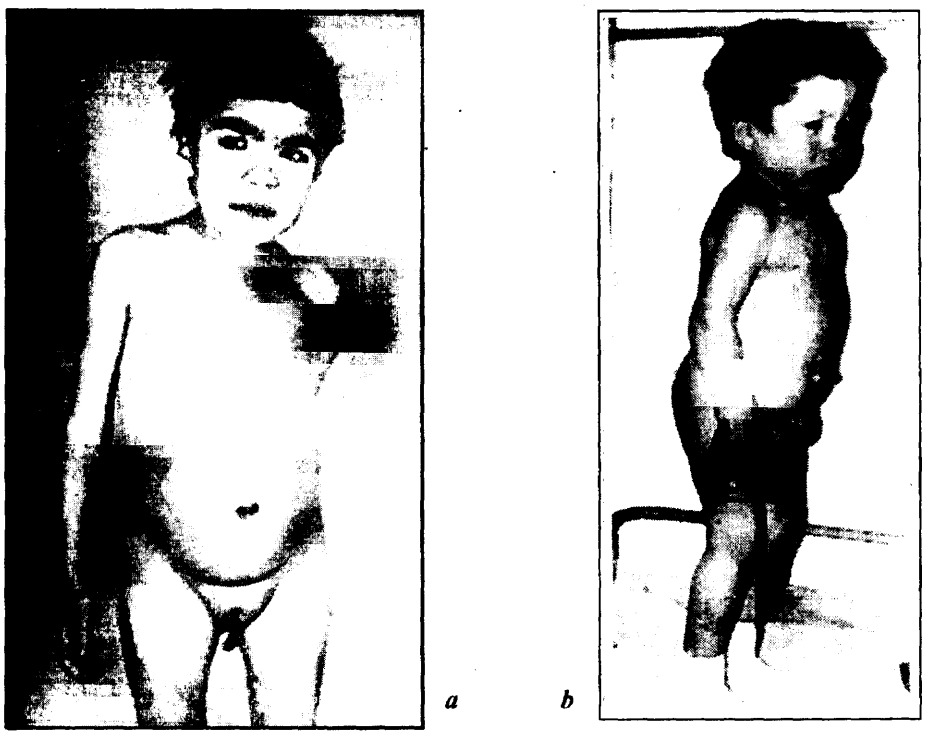
F e n i l c e t o n u r i a *este cunoscută ca una dintre bolile metabolice cele mai frecvente (1:11.000 nou-născuți); exprimarea sa este condiționată de o genă recesivă situată pe un cromosom autosom. Eroarea metabolică este provocată de absența enzimei (fenilalanin-hidroxilaza) care determină conversia fenilalaninei — un aminoacid esențial — în tirozină. Existența "blocului enzimatic" constituie cauza creșterii concentrației plasmatice a fenilalaninei; produșii noi rezultați, din metabolizarea aminoacidului, pe o cale alternativă, au efecte toxice pentru celula nervoasă.*

Simptomatologia este dominată de tulburările neuropsihice.

Nou-născuții sunt aparent normali, primele semne de boală fiind evidente după câteva săptămâni sau luni de viață. Debutul este marcat de iritabilitatea nervoasă accentuată. Întârzierea în dezvoltarea psihomotorie este progresivă. Copilul este, în permanență, agitat, își mișcă dezordonat mâinile, balansează trunchiul; la aceste manifestări se adaugă, uneori, rigiditatea, hipertonia. Ocazional, apar crize convulsive.

Dezvoltarea fizică este, de obicei, normală, cu tendințe spre insuficiență staturo-ponderală. Diminuarea pigmentației — păr blond, iris

albastru deschis — apare, de asemenea, ca o consecință a defectului biochimic.



a *b*

b_1

Fig. 44 - Mucopolizaharidoze: aspecte clinice. (a - sindromul Hurler; b și b_1 - sindromul Hunter) (col. C.P.G.)

Cea mai importantă expresie clinică a bolii este deficitul mental, cu gravitate, de regulă, pronunțată. În absența unui tratament corespunzător — dietă lipsită de fenilalanină — se ajunge, progresiv, la stări ireversibile. Copiii afectați dispar, de obicei, în instituții profilate pentru handicapați mental.

Mucopolizaharidozele *(MPZ) constituie un grup de tulburări ereditare cauzate de perturbări ale metabolismului mucopolizaharidelor; absența unor enzime specifice determină acumulări excesive ale acestor compuși organici în țesuturi, organe, urină.*

Diagnosticul clinic al bolii metabolice este sugerat de simptomatologia caracteristică: trăsături dismorfice (facies grotesc), anomalii scheletice, deficit statural, hepatosplenomegalie ș.a., în asociere cu deficit mental (fig.44 a,b și b').

Afecțiunea are un caracter progresiv; multe dintre manifestările clinice sunt evidente, de regulă, după primul an de viață.

Mucopolizaharidozele sunt boli metabolice cu o reprezentare generală heterogenă. Diferențierea obiectivă a tipurilor și subtipurilor acestora se realizează pe baza defectelor enzimatice, compusului biochimic excretat în urină, modului de transmitere ereditară (tab.XII).

Sindrom	Manifestări clinice	Compus urinar	Ereditate
Hurler	*Înapoiere mentală severă; hepatosplenomegalie, opacifiere corneană, deformări scheletice*	*Heparan sulfat Dermatan sulfat*	*recesiv autosomal*
Hunter	*Înapoiere mentală; hepatosplenomegalie; deformări scheletice; forme medii și severe*	*Heparan sulfat Dermatan sulfat*	*recesiv legat de X*
Sanfilippo (A, B, C, D)	*Înapoiere mentală severă; modificări scheletice ușoare*	*Heparan sulfat*	*recesiv autosomal*
Morquio	*Deformări scheletice displazice severe; opacifiere corneană*	*Keratan sulfat*	*recesiv autosomal*

Sindrom	Manifestări clinice	Compus urinar	Ereditate
Maroteaux-Lamy	*Deformări scheletice severe; opacifiere corneană inteligență normală; forme medii și severe*	*Dermatan sulfat*	*recesiv autosomal*
Scheie	*Inteligență normală; opacifiere corneană; mâini cu aspect de gheară; modificări scheletice minore*	*Dermatan sulfat*	*recesiv autosomal*
Deficiență în glucuronidază	*Înapoiere mentală variabilă; trăsături și modificări scheletice asemănător sdr. Hurler*	*Dermatan sulfat Heparan sulfat*	*recesiv autosomal*

Tabel XII - Mucopolizaharidozele — elemente clinice și de laborator

La formele identificate, se recunosc multe aspecte comune. Îndeosebi, la pacienții cu vârste reduse este dificil de stabilit "încadrarea" într-un anume sindrom, pe baza semnelor manifeste. În plus, există un număr de tulburări înrudite fenotipic — trăsături dismorfice, hepatosplenomegalie, anomalii scheletice, înapoiere mentală ș.a. — cu mucopolizaharidozele, dar care se diferențiază de acestea prin specificitatea tabloului biochimic.

Precizarea diagnosticului și a modului de transmitere a bolii constituie condiții esențiale pentru aprecierea șanselor și consecințelor legate de fenomenul reproductiv al genitorilor (din care provine "cazul"). Neîndeplinirea primului dintre deziderateie evocate, de pildă, limitează posibilitățile predictive asupra riscului de recurență în cadrul familial.

9.3.1. Anomalii ale sistemului osos

Multe *displazii scheletice* — entități clinice asociate cu anomalii de dezvoltare sistemice ale țesutului cartilaginos și osos — reprezintă una din cauzele taliei reduse (*nanism*). Modificările osoase de acest tip stau la baza unui spectru larg de manifestări somatice particulare, radiologice, cunoscute sub o varietate de apelative (Tabel XIII).

Tulburare	Ereditate	Înălțime adult
Nanism cu membre scurte	*DA*	*106-142 cm*
Acondroplazie	*DA*	*132-147 cm*
Hipocondroplazie	*RA*	*86-122 cm*
Nanism diastrofic	*DA, RA*	*80-130 cm*
Pseudoacondroplazie		
Condrodisplazie metafizală	*RA*	*105-145 cm*
Tip McKusick	*DA*	*130-160 cm*
Tip Schmid	*RA*	*106-153 cm*
Displazie condroectodermică	*RA*	*97-123 cm*
Displazie acromezomelică	*RA*	*130-150 cm*
Picnodisostoză		
Nanism cu trunchi scurt	*RX, DA, RA*	*132-156 cm*
Displazie spondiloepifizală	*RA, DA*	-
Disostoză spondilocostală	*DA*	*104-145 cm*
Displazie Kniest		
Tulburări de acumulare		
Mucopolizaharidoze	*RA*	-
sindrom Hurler	*RX*	*120-150 cm*
sindrom Hunter	*RA*	*80-120 cm*
sindrom Morquio		

DA = dominant autosomal; RA = recesiv autosomal; RX = recesiv legat de X;

Tabel XIII - Unele displazii scheletice (după Scott, 1988)

Displaziile scheletice se exprimă prin subdimensionarea unor segmente corporale (membre și/sau trunchi scurte), afectând proporțiile constituției generale (statură "mică").

> *De regulă, anomaliile cromosomice, unele tulburări endocrine, metabolice, condițiile nutriționale sau psihosociale nefavorabile determină un nanism proporționat.*

Cauza apariției anomaliilor scheletice (evocate) este de natură genetică. Afecțiunea se transmite în descendență, după un model, în majoritatea situațiilor, recunoscut. Multe cazuri, unice în familie, apar ca efect al unui eveniment

genetic rar (mutație spontană). Descendenții persoanelor afectate pot moșteni, însă, boala.

Unele clarificări sunt necesare, încă, în legătură cu defectul biochimic și (sau) molecular.

De regulă, deficitul intelectual nu face parte din caracteristicile acestui tip de anomalii scheletice; excepție fac, însă, unele mucopolizaharidoze (deficiență mentală accentuată în sindrom Hurler și sindrom Hunter).

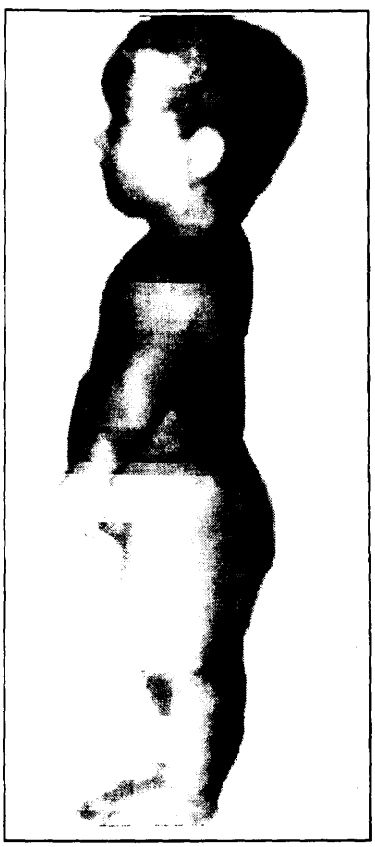


Fig. 45 - Copil cu acondroplazie (col. C.P.G.)

Acondroplazia *este cea mai comună și cunoscută formă de nanism, cu reducerea lungimii membrelor (fig. 45). Boala apare cu frecvență de 1:25.000 nou-născuți, fiind determinată de o genă mutantă dominantă autosomală (supra-viețuirea homozigoților pentru gena implicată este limitată la câteva săptămâni sau luni). Cele două sexe sunt în mod egal afectate.*

În familie, frecvent (80% din situații), există un singur caz, rezultatul probabil al unei mutații spontane. Statisticile dovedesc o posibilă legătură între riscul de apariție a bolii și vârsta înaintată a tatălui (peste 37 de ani).

Unele semne clinice, sugerative pentru afirmarea diagnosticului, sunt evidente la naștere: talie redusă disproporționat, cu trunchi aparent lung și scurtare a segmentelor proximale ale membrelor.

Adulții au valori medii ale taliei de 131 cm (bărbați), respectiv 126 cm (femei). La aceștia apar caracteristice: cap dispropor-ționat (mare) față de trunchi, cu formă mai accentuată în partea posterioară; trăsături faciale grosiere, cu frunte proeminentă și rădăcina nasului deprimată; cifoză toraco-lombară; lordoză lombo-sacrală; abdomen proeminent. Modificări osoase caracteristice, evidențiate prin examen radiologic ș.a.

Intelectul este, de regulă, normal, dar dezvoltarea motorie se dovedește deficitară (întârziată).

În acondroplazie sunt comune complicațiile neurologice; acestea pot apărea ca urmare a compresiei exercitată asupra cordonului spinal și rădăcinilor nervoase, prin stenoză spinală lombară, de corpuri vertebrale deformate, discuri intervertebrale. Unele simptome progresive — parestezii, dureri, paraplegii etc. — se pot dezvolta în anii adolescenței.

Hipocondroplazia *a fost considerată, inițial, o formă moderată sau atipică de acondroplazie. Ea apare ca un nanism cu membre disproporționat de scurte.*

Talia redusă este recunoscută, de regulă, după primii 2-3 ani de viață. Membrele sunt scurte și robuste; mâna este lată, cu degete scurte. Lordoza sacrală moderată apare în mod caracteristic. Circumferința capului precum și faciesul sunt normale; fruntea este ușor proeminentă.

Complicațiile neurologice sunt mai puțin frecvente decât în acondroplazii.

Pentru cauze în prezent neelucidate, aproximativ 10% dintre cei afectați manifestă retard mental.

Hipocondroplazia este o tulburare ereditară, cu mod de transmitere dominant autosomal; în unele familii, ea este identificată la membri din generații diferite, dar majoritatea cazurilor sunt sporadice.

Este dovedit faptul că cele două forme de anomalii scheletice (acondroplazia și hipocondroplazia) sunt genetic distincte.

După cum constatăm (vezi tabelul XII), particularitățile tabloului clinic, configurat pe baza acumulării compușilor biochimici (de pildă, în mucopolizaharidoze), constau inclusiv în multiple defecte scheletice, variabile ca severitate. Exemplificarea, în aceste cazuri, este sugestivă.

Sindromul Hurler: *talie redusă, trunchi deformat cu diametru antero-posterior mărit și cifoză dorso-lombară, mobilitate articulară limitată, corpuri vertebrale modificate, diafiza oaselor lungi masivă, mâini deformate cu degete masive, flectate în formă de gheară; craniostenoză (închidere precoce a suturii sagitale), craniu scafocefalic.*

Sindromul Hunter: *particularități evidențiate radiografic asemănătoare cu cele descrise anterior — scurtare a oaselor lungi, cifoză, coaste spatulate, corpuri vertebrale cu aspect de pinten,*

trăsături faciale grosiere ș.a. — dar mai puțin accentuate. Nanismul, deși prezent, se exprimă sub formă mai atenuată.

S i n d r o m u l M o r q u i o *debutează la vârsta de 1-3 ani. De la această perioadă, apar evidente deformările toracelui (diametru antero-posterior mărit), coloanei vertebrale, membrelor inferioare. Dismorfia facială este moderată. Talia este moderat redusă la vârsta debutului, dar nanismul se accentuează progresiv; la vârsta de 10 ani, procesul de creștere în înălțime încetează. Cifoza și scolioza au diferite grade de exprimare. Membrele superioare, relativ lungi, ajung la nivelul genunchiului. Hiperlaxitate a articulațiilor pumnului și degetelor.*

Avându-se în vedere faptul că nanismul se asociază, frecvent, cu manifestări scheletice diverse, asistența și tratamentul persoanelor afectate sunt complexe, implicând o participare multidisciplinară adecvată, în care sunt angajați specialiști cu competențe diferite: pediatru, ortoped, genetician, psiholog, neurolog ș.a.

Pentru intenții de evaluări genetice în context reproductiv, precizarea diagnosticului și recunoașterea modului de transmitere reprezintă condiții esențiale. În acest scop, se acordă considerație, între altele, istoriei naturale a bolii, limitelor și severității manifestărilor. În unele situații, diagnosticul rămâne incert, afectând, astfel, intențiile predictive.

De altă parte, se consideră în mod pozitiv utilitatea *sfatului psihosocial*, în beneficiul familiei și indivizilor afectați; prin acest act se tinde spre descurajarea tendințelor de izolare, neîncredere, protecție, subapreciere ("complexul Napoleon") a deficientului statural, fiind promovate, în schimb, demersurile de integrare și adaptare socială a acestora. În același cadru programat, se susține intenția de încurajare a părinților pentru adoptarea unei atitudini corespondentă vârstei — și nu "taliei" — descendenților lor, în perspectiva integrării sociale și independenței existențiale a acestora.

9.4. BOLI CROMOSOMALE

Așa cum s-a evocat (v. capitolul 5.2.1.), afectarea "cantitativă" a materialului genetic se exprimă prin modificări ale numărului și structurii cromosomilor, autosomi și gonosomi. Anomaliile în cauză pot apărea în fazele

formării gameților, momentul constituirii zigotului sau etapele de dezvoltare a produsului de concepție; acestea au, de regulă, efecte vizibile la nivel fenotipic.

Accidentele cromosomale survenite postnatal, în celulele somatice, determină formarea unor linii (clone) celulare anormale; ele pot fi corelate cu unele manifestări patologice — în special, neoplazice — și procese diverse — senescență, de pildă.

Abaterile de la cariotipul celular normal, evidențiate prin examene citogenetice — cariotip, marcaj în benzi a cromosomilor, cromatină sexuală — constituie, de regulă, fondul dezvoltării unor stări patologice, cu un larg și variat tablou de manifestări clinice, somatice și psihice.

În raport cu caracterul anomaliei care le determină, sindroamele genetice se încadrează în unul din tipurile: *genomice* (condiționate de o configurație citogenetică care se exprimă prin modificarea numărului de cromosomi) și *cromosomice* (provocate de alterări structurale ale acestora).

> *Variațiile numerice apar, în majoritatea cazurilor, ca urmare a nedisjuncției cromosomale; astfel, cromosomii omologi din una sau mai multe perechi nu se separă în timpul anafazei — pentru a se distribui total și egal celulelor fiice — dar migrează împreună, în una din acestea. Cele mai multe dintre anomaliile cromosomice numerice reprezintă consecința unor accidente sporadice, nerepetabile, survenite în procesul gametogenezei sau primele stadii ale segmentării zigotului; de aceea, părinții au, de regulă, cariotip normal.*
>
> *Modificările produse în structura cromosomilor — prin procese de rupere și reunire, într-o ordine schimbată, a capetelor rupte — pot apărea spontan sau sub acțiunea unor factori: fizici, chimici, virali.*

*
* *

Consecințele biologice și psihopatologice sunt dependente de forma și natura dezechilibrului genetic.

Anomaliie cromosomice "echilibrate" — fără exces sau deficit de material genetic, deci — nu au, în mod corespunzător, efecte asupra expresiei fenotipice.

Modificarea dozajului genic — prin lipsă sau surplus — în cadrul anomaliilor cromosomice "neechilibrate", determină consecințe, adesea severe, în plan clinic. Astfel, în aproximativ 60% dintre cazuri, copiii cu dezechilibre ale cantității de material cromosomal prezintă sindroame plurimalformative, cu gravitate diferită; absența unui segment cromosomal (deleție) determină efecte fenotipice mai defavorabile decât excesul de gene (duplicație) etc.

Tipul de anomalie cromosomală condiționează și șansa de supraviețuire a embrionului; aceasta din urmă depinde, deci, de caracterul modificării și, totodată, de cromosomul implicat. "Eliminarea" prin avort spontan, mai precoce sau mai tardivă, se produce ca o consecință a letalității produsului de concepție, cauzată de anomalii ale cromosomilor autosomi. Uneori, deși copiii se nasc vii, malformațiile (asociate cu dezechilibre la nivel autosomal) "contribuie" la reducerea perioadei de supraviețuire a acestora.

Se constată viabilitatea la naștere — dar cu semne accentuate de afectare somatică și neuropsihică sau risc crescut de letalitate postnatală — doar a cazurilor cu trisomie: 21, 22, 8, 13, 18. Prin amploarea efectelor clinice, mai grave sunt trisomiile: 13, 18 și 22.

Monosomii autosomale nu au fost identificate la nou-născuți, fiind, astfel, dovedită incompatibilitatea între acest tip de anomalie și supraviețuirea embrionului.

În general, tulburările determinate de trisomii autosomale sunt mai grave decât cele provocate prin prezența unui cromosom sexual suplimentar.

Modificarea echilibrului numeric și structurii cromosomale, îndeosebi la nivel gonosomal, se exprimă, între altele, prin alterarea procesului de gonadogeneză (disgenezie morfologică) și, implicit, a procesului de biosinteză hormonală (disgenezie funcțională). Deoarece, la cele două sexe, fenomenologia sexualizării este specifică, consecințele disgeneziilor gonadale sunt diferite: la produșii de concepție de sex masculin, disgenezia compromite, parțial sau total, capacitatea masculinizantă a testiculului; disgenezia ovariană nu pare să altereze procesul de sexualizare embrionară, dar la pubertate este evidentă insuficiența hormonală gonadală.

În grupuri selecționate, frecvența anomaliilor cromosomice apare considerabil amplificată. În instituțiile proiectate pentru asistența handicapaților mental, de pildă, procentul indivizilor cu modificări ale numărului și structurii echipamentului cromosomic este semnificativ crescut; aproximativ 10% dintre aceștia au trisomie 21.

De altă parte, un procentaj superior (în comparația cu frecvența din populația generală) de subiecți masculini cu aneuploidii gonosomale (47, XXY, 47, XYY) a fost identificat în serii de delincvenți cu handicap mental.

Așadar, dezechilibrele cromosomice, indiferent de tipul anomaliei, determină:

— defecte ale dezvoltării embrionare — care se vor afla la baza unui sindrom plurimalformativ;

— alterarea procesului de structurare a țesuturilor și organelor;

— tulburări de creștere pre- și postnatală;

— modificări ale structurii și funcției sistemelor nervoase — pe baza cărora apar deficiențe în exprimarea capacității mentale;

— disgenezii gonadice însoțite de tulburări ale funcției acestora ș.a.;

Natura anomaliei — numerică sau structurală — și tipul cromosomului implicat — autosom sau gonosom — constituie "criteriile" de delimitare a unor categorii "patologice", recunoscute prin cadrul determinativ citogenetic.

Diagnosticul clinic se stabilește, însă, pe baza unor semne specifice; fenotipul caracteristic este condiționat de un anumit conținut genic, de activitatea materialului genetic implicat într-o conjunctură particularizată (modificată).

9.4.1. Sindroame autosomale

Trisomia 21 (*sindromul Down*; au mai fost utilizate apelativele clinice: sindrom Langdon-Down, mongolism, idioție mongoloidă).

Este cunoscută ca una din cele mai frecvente anomalii cromosomice; ea este identificată, în medie, la aproximativ 1:600 — 1:700 nou-născuți.

> *În categorii populaționale de vârstă mai mare, frecvența sindromului diminuează, datorită dispariției, în timp, a indivizilor afectați. Amintim, totodată, că 2/3 dintre produșii de concepție cu trisomie 21 sunt avortați spontan, în fazele timpurii ale gestației materne.*

Fetele și băieții sunt în mod egal afectați.

Originea tulburării, descrisă clinic de Down (1866), a fost stabilită în anul 1959, când Lejeune și colaboratorii au identificat în cariotip, la cei care manifestau boala, un cromosom suplimentar la perechea 21 (trisomie).

Sindromul se caracterizează printr-o mare diversitate de malformații. Pe baza tabloului clinic caracteristic, diagnosticul poate fi afirmat imediat după naștere.

Nici unul din semnele fenotipice asociate anomaliei cromosomale nu este patognomonic, dar ansamblul lor configurează un "portret" patologic sugerativ (fig. 46 a și b). Similitudinile (în general) între copiii cu trisomie 21 sunt atât de accentuate încât particularitățile rasiale sunt atenuate. Există, totuși, variații individuale.

a

Fig. 46 - Copii cu sindrom Down (a - 7 luni; b - 8 ani)-(col. C.P.G.)

b

Capul individului afectat este, de regulă, mic (microcefalie), cu occipitalul aplatizat. Față rotundă, cu reliefuri "șterse". Nas scurt, cu nări largi și rădăcina aplatizată. Fante palpebrale oblice în sus și în afară ("mongoliene"). Epicantus prezent în unghiul intern al ochiului, accentuând impresia de hipertelorism. Strabism (20% dintre pacienți). Urechi mici, rotunde, cu relief caracteristic, deseori asimetrice. Gură mică, aproape permanent întredeschisă. Limba proemină în afara cavității bucale. Suprafața limbii brăzdată (plicaturată, aspect scrotal). Buze groase, uscate, fisurate. Dinți mici, cu erupție întârziată și vicii de implantare.

Gât scurt și gros. Abdomen mare, hipoton.

Mâini scurte și late; uneori, clinodactilie la degetul V, uni- sau bilaterală. La picior, între haluce și următoarele degete, de obicei, spațiu accentuat.

Dermatoglife caracteristice; cu mare probabilitate, prin ele doar, se poate stabili diagnosticul clinic. Frecvent, pliu de flexie palmară unic (linie simiană). Uneori, la degetul V, un singur pliu de flexie. Figuri caracteristice realizate de creste dermice.

Frecvent, malformații viscerale: cu prioritate, defecte cardiace (35-40% din cazuri), care amplifică riscul de mortalitate; adesea, malformații ale tractusului gastro-intestinal.

Pentru copiii trisomici, comparativ cu cei citogenetic normali, risc semnificativ superior pentru stări leucemice.

Înapoierea mentală este un semn constant, fiind considerată o particularitate clinică semnificativă a bolii (v. capitolul 8.3.3.).

Bărbații sunt sterili, datorită unor deficiențe primare gonadale. Fertilitatea femeilor nu este afectată, existând riscul (50%) ca în cuplu cu un partener normal să rezulte copii trisomici.

Durata vieții persoanelor cu sindrom Down este condiționată de existența și gravitatea malformațiilor viscerale, susceptibilitatea crescută la infecții, apariția unei leucemii. Mortalitatea este semnificativ crescută în primii ani de viață: 30% dintre copiii afectați dispar prin deces în primele luni, 53% mor până la sfârșitul primului an și restul după 10 ani (Maximilian, 1978). Datorită mijloacelor terapeutice actuale, media de viață a acestora a crescut considerabil: 28 % ajung la 30 de ani, 8% trăiesc peste 40 de ani și 3% depășesc 50 de ani (Maximilian, 1977).

În marea majoritate a cazurilor (peste 90%), cromosomul supranumerar este "liber"; ca atare, bolnavii au în celulele somatice câte 47 cromosomi (fig. 47).

O parte restrânsă (între 2-6%) dintre indivizii cu sindrom Down, sunt purtătorii unei translocații, între un cromosom 21 și un cromosom din grupa D (13, 14 sau 15) ori din grupa G (21 sau 22). Aproximativ jumătate dintre translocațiile D/G sunt moștenite de la unul din părinți, de regulă, mamă.

Mozaicul constituit din două (rar, trei) linii celulare — una cu trisomie 21 — a fost observat la 2-3% dintre copiii cu semne sugerative pentru boală (cazuri "atipice"); tabloul clinic, somatic și psihic, al acestora prezintă o largă variabilitate.

Investigația citogenetică (studiul cariotipului) contribuie la certificarea diagnosticului și, ceea ce este important, apare util pentru stabilirea riscului de recurență a bolii.

Sindromul Down este cunoscut, de regulă, ca fenomen izolat în familie, apariția mai multor cazuri în același cadru numit reprezentând evenimente rare. Riscul repetării situației, deci a nașterii unui nou copil afectat depinde, însă, de vârsta maternă, de existența altor cazuri similare în descendență. Aprecierea este valabilă, firește, pentru trisomiile libere; aceasta, pornind de la observația că o femeie tânără care a născut un copil trisomic are, totuși, un risc de 1-2% de a da naștere unui nou descendent cu aceeași configurație cromosomală.

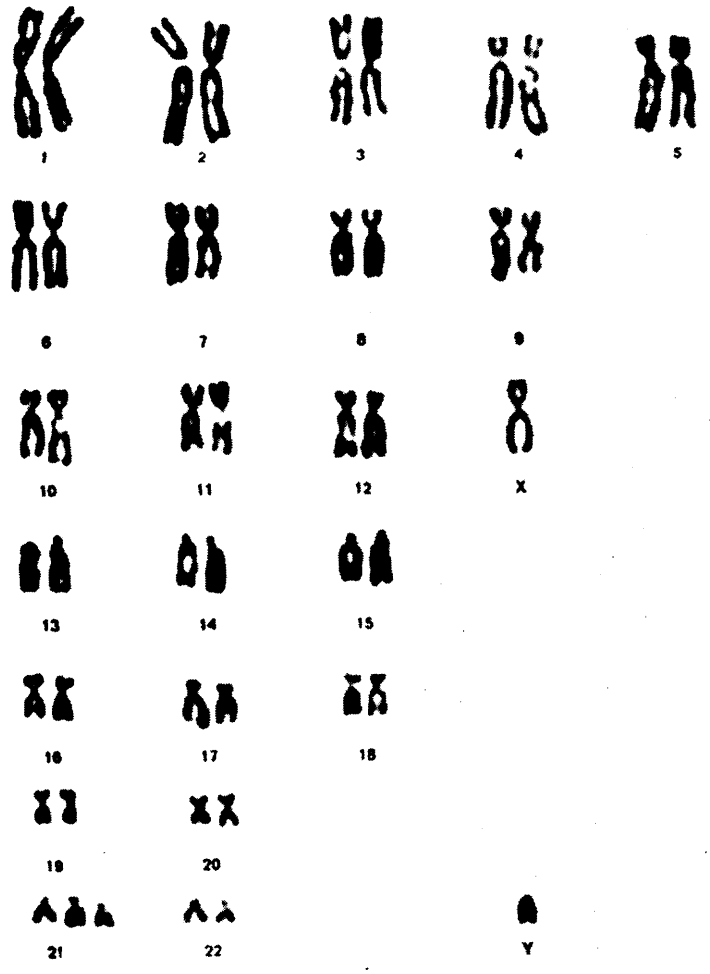


Fig. 47 - Cariotip în sindrom Down (47,XY,+21)

Riscul de recurență în descendența unui părinte purtător al unei translocații echilibrate (D/G sau G/G), este dependent de tipul anomaliei structurale: în prima din situații (translocație D/G), există, teoretic, o șansă din patru ca noul născut să fie normal, respectiv cu translocație echilibrată (fenotip normal), cu trisomie (prin translocație; sindrom Down) sau ca embrionul cu monosomie 21 (neviabil) să fie eliminat spontan (v. figura 36); în cea de-a doua situație (translocația G/G, în speță 21/21), există două posibilități citogenetice,

pentru produșii de concepție: monosomie 21 (letală) sau trisomie 21 (sindrom Down).

Anomalia numerică (trisomia 21 liberă) este rezultatul unui accident de disjuncție cromosomică; majoritatea erorilor (aproximativ 80%) sunt de origine maternă. După cum s-a constatat, riscul producerii accidentului este influențat, cu deosebire, de vârsta femeii. În raport de această condiție favorizantă, riscurile de a se naște un copil cu sindrom Down, așa cum au fost apreciate, sunt următoarele (tab. XIV):

vârsta mamei	**risc**
până la 20	*1/1550*
20 - 24	*1/1550*
25 - 29	*1/1050*
30 - 34	*1/700*
35 - 39	*1/250*
40 - 42	*1/85*
peste 42	*1/40*

Tabel XIV - Corelația între vârsta maternă și riscul apariției unui descendent cu sindrom Down (după Thompson, 1980)

Așadar, după vârsta de 40 de ani, riscul mamei de a avea un copil afectat (trisomic) este foarte mare, neacceptabil. Mai puțin clar este rolul care îl are, în această situație, vârsta tatălui.

În raport cu cele prezentate, într-o perspectivă pragmatică, se impune adoptarea unei conduite adecvate, pentru care se pot formula recomandări corespunzătoare; între acestea, concretizarea intențiilor femeii de a concepe un copil până la vârsta de 30 de ani, într-o perioadă reproductivă lipsită de riscuri majore, ca urmare a accidentelor cromosomale posibil a se produce.

Examenul citogenetic se justifică ca un exercițiu cu rol de confirmare a diagnosticului clinic, și în continuare, pentru sfat genetic; aceasta, deoarece existența unor membri normali în fratria copilului afectat nu anulează riscul de recurență a sindromului, în situația în care părintele este purtătorul unei translocații echilibrate. Devine necesar, deci, ca orice cuplu din care a rezultat un copil cu trisomie 21 să fie supus unei investigații de specialitate (citogenetică).

• *Trisomia 13 (sindromul Patau)*

Cazurile apar cu o frecvență (doar) de 1:10.000 nașteri, deoarece majoritatea produșilor de concepție cu acest tip de anomalie sunt eliminați precoce, în perioada evoluției intrauterine.

Malformațiile viscerale grave cauzează decesul timpuriu al copiilor afectați: jumătate, în prima lună de viață; ¾, în primele 4-6 luni de existență postnatală. Rar, aceștia supraviețuiesc până la 3-5 ani.

Cele mai numeroase cazuri (aproximativ 80%), sunt deținătoare ale unei trisomii libere; translocațiile, de regulă D/D, au fost identificate la restul copiilor afectați.

Există, în general, o echivalență între sexe. Vârsta medie a mamelor care au descendenți trisomici este semnificativ mai mare (30-32 ani) decât a femeilor din serii martor.

Greutatea la naștere a copilului cu sindrom Patau este redusă (2400 g). Tabloul clinic este caracteristic, distingându-se prin malformații grave: ale capului și feței (microcefalie, microftalmie sau anoftalmie, cataractă, fante labiale și (sau) palatine, nas cu rădăcină aplatizată, mandibulă hipoplazică, urechi jos implantate ș.a.), viscerale (cardiace, genito-urinare, digestive ș.a.), cutanate (hemangioame), ale sistemului nervos central, dermatoglifice ș.a.

• *Trisomia 18 (sindromul Edwards)*

Un cromosom supranumerar la perechea de cromosomi 18 este identificat la aproximativ 1:7.000 nou-născuți. Sexul feminin apare afectat cu prioritate, raportul băieți/fete fiind 1/4.

Vârsta medie a mamelor copiilor afectați are o reprezentare bimodală, accidentul de nedisjuncție cromosomală, din care decurge situația, producându-se atât la femei tinere (aproximativ 25 de ani) cât și la altele, mai în vârstă (circa 35 ani).

Majoritatea fetușilor cu trisomie 18 sunt avortați spontan.

Șansele de supraviețuire ale trisomicilor sunt reduse, mare majoritate a cazurilor dispărând, ca urmare a decesului precoce — primele zile sau săptămâni; 90% dintre purtătorii de anomalie cromosomică autosomală mor în primul an de viață. Excepțional, unii copii supraviețuiesc câțiva ani. Fetele trăiesc mai mult decât băieții.

Frecvent (cca. 80% din cazuri), cel de-al treilea cromosom 18 este liber.

Aspectele clinice sunt caracteristice pentru sugerarea diagnosticului.

Trisomia 18 condiționează apariția unui sindrom plurimalformativ grav; în prim plan, se află anomaliile capului, feței, toracelui,

membrelor. Între acestea, recunoaștem: occipital proeminent, micrognație, nas proeminent, urechi cu inserție joasă (malformate, în partea superioară ascuțite), malformații oculare, gât scurt, torace "în scut", centură pelvină îngustă ș.a.

Degetele mâinii, contractate, se "acoperă" unele pe altele. Calcaneu proeminent.

Malformații viscerale (cardiace, renale, gastro-intestinale).

La băieți, frecvent, testicule ectopice, hipospadias.

Malformații scheletice numeroase, variate (amputația congenitală a piciorului ș.a.).

Particularități dermatoglifice (arcuri pe degete, pliu palmar de flexie unic ș.a.).

Înapoiere psihomotorie constantă și profundă. Deficiențe neuro-senzoriale.

• *Deleția brațelor lungi ale cromosomului 18 (sindromul 18q-).*

Anomalia structurală autosomală se asociază cu o entitate clinică distinctă. Factorii care produc modificarea cromosomală sunt necunoscuți. O parte (20%), dintre accidentele citogenetice în cauză, apar în urma segregării unei translocații echilibrate a unuia din părinți. Deleția *de novo* constituie cauza sindromului la majoritatea pacienților.

Pe baza semnelor clinice caracteristice, diagnosticul poate fi stabilit cu relativă facilitate. Fenotipul realizează un aspect în *contratip* cu trisomia 18.

Dezvoltarea somatică a copiilor afectați este deficitară. Hipotonie musculară generalizată. Malformațiile cranio-faciale ocupă o poziție prioritară, exprimându-se prin: hipoplazie a etajului mijlociu al feței (rădăcina nasului aplatizată, hipertelorism, ochi înfundați în orbite ș.a.), frunte și buză superioară aparent proeminente ("gură de pește"), urechi mari cu antehelix pronunțat ș.a.

Malformații scheletice numeroase: torace ușor aplatizat, coaste supranumerare, coxa valga ș.a.

Police implantat proximal, degete fusiforme, clinodactilie.

Frecvent, malformații cardiace, anomalii genitale.

Supraviețuirea depinde de gravitatea defectului cardiac. În cursul primului an de viață, se produce decesul a circa 15% dintre cei afectați.

Sindromul se caracterizează inclusiv prin înapoierea mentală profundă (coeficient intelectual, în jurul valorii 30).

• *Deleția brațelor scurte ale cromosomului 5 (5p-, sindromul "cri du chat").*

Tulburarea este recunoscută prin unele aspecte fenotipice particulare, mai ales la nivelul extremității cefalice: microcefalie, față rotundă (de "lună plină"), hipertelorism, fante palpebrale oblice (antimongoloide), epicantus, urechi jos implantate, mandibulă mică ș.a.

Denumirea sindromului a fost sugerată de țipătul caracteristic — asemănător cu mieunatul — produs de copilul care plânge; sunetul, care are drept cauză o malformație a laringelui, se modifică și dispare cu vârsta (până la 3 ani).

Copiii afectați sunt hipotoni.

Dermatoglifele au aspect particular, complexul de modificări ale crestelor și pliurilor de flexie ale palmei fiind considerat util pentru precizarea diagnosticului.

La pacienții mai în vârstă, unele semne care definesc tulburarea (contur al feței, hipertelorism, hipotonie ș.a.) se atenuează, apărând evidente, însă, altele (strabism, scolioză, încărunțire precoce).

Malformațiile cardiace, în special, provoacă decesul timpuriu a circa 10% dintre copiii afectați. Speranța de viață pare a se apropia de decada a șasea.

Dezvoltarea psihomotorie este deficitară.

Retardul mental este profund (coeficient intelectual, sub 25).

9.4.2. Sindroame gonosomale

• *Sindromul Klinefelter*

Prezența unui cromosom sexual X în plus, în cariotipul bărbaților cu unele particularități fenotipice, a fost semnalată în anul 1959 (Jacob și Strong). În acel moment, a fost cunoscută formula cromosomală (47, XXY) care constituie echivalentul genetic al unei tulburări descrisă clinic în anul 1942.

Configurația citogenetică cu un gonosom suplimentar este prezentă la majoritatea subiecților (80%). Variante cromosomale ale sindromului sunt, însă, numeroase; pe locul secund se situează mozaicul, în care o linie celulară este normală (46, XY/47, XXY).

Anomalia despre care se discută reprezintă cea mai comună formă de aneuploidie gonosomală, ea fiind prezentă la aproximativ 2‰ dintre indivizii de sex masculin.

Comparativ cu incidența medie în populația generală, un procent semnificativ superior de bărbați cu sindrom Klinefelter au fost

identificați în serii selecționate — după criterii specifice: sterilitate, înapoiere mentală, afecțiuni psihice.

Unul din examenele de rutină pentru identificarea cazurilor constă în studiul c r o m a t i n e i s e x u a l e *la indivizii suspectați de a reprezenta un "caz".*

Apariția anomaliei numerice a cromosomilor de sex este consecința accidentelor (nedisjuncție) genetice produse în procesul de diviziune meiotică sau mitotică (fig.48).

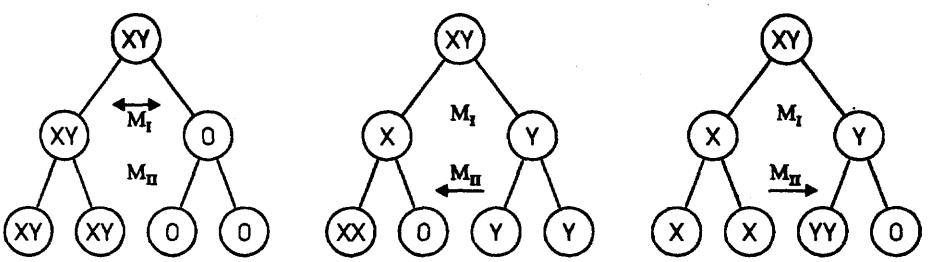


Fig. 48 — Configurația gonosomală a gameților după non-disjuncție în cursul meiozei primare (M_I) sau secundare (M_{II}) la bărbat (după Hamerton, 1971)

O condiție aparent semnificativă pentru perturbarea repartizării materialului genetic este și aici, vârsta maternă (fig. 49).

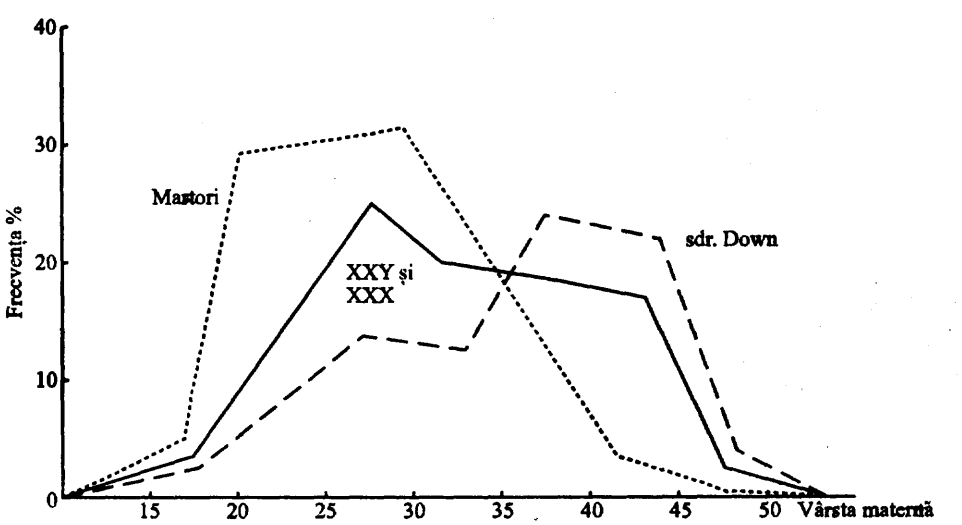


Fig. 49 - Vârsta maternă în cazul sindromului Down și tipurilor gonosomale XXY și XXX, în comparație cu populația normală (după Penrose, 1967)

Prezența unui cromosom X supranumerar nu determină apariția unor dismorfii accentuate; tabloul clinic general este, totuși, sugerativ (fig.50).

Până la vârsta adolescenței, semnele clinice apar puțin "caracteristice"; evocatoare sunt doar următoarele: aspect longilin, disproporție între membre și trunchi (alungire a membrelor inferioare), disproporție între umeri și bazin.

a b

Fig. 50 - Sindromul Klinefelter (a și b) (vârsta pacientului 27 ani)

Unele particularități ale sindromului devin evidente la pubertate: atrofie testiculară, ginecomastie uni- sau bilaterală (aproximativ 45% dintre pacienți), criptorhidism (frecvent), pilozitate (facială, toracală)

redusă sau absentă, musculatură scheletică slab dezvoltată, (cu înaintare în vârstă) țesut adipos cu repartizare caracteristic feminină, bazin dezvoltat, voce bitonală ș.a. Talia se situează, ușor, deasupra mediei generale (ca urmare a dezvoltării disproporționate a membrelor inferioare).

În majoritatea cazurilor, dinamica sexuală este puternic afectată. Azoospermia este o deficiență, practic, constantă; în consecință, klinefelterienii sunt infertili.

Corespunzător particularităților fenotipice, se recunosc patru tipuri clinice fundamentale: hipoandric, juvenil, ginoid, eunucoid. Între acestea evocate există diferențe ale dinamismului plasticității în evoluția tulburării.

Majoritatea bărbaților cu sindrom Klinefelter au coeficient de inteligență (aproape) normal; aproximativ 25% dintre cei în cauză se caracterizează inclusiv prin deficit intelectual, cu grade diferite de intensitate (v. capitolul 8.3.3.).

Indivizii de sex masculin cu cromosom X suplimentar prezintă risc crescut pentru tulburări psihocomportamentale (v. capitolul 8.4.1.).

• *Bărbați cu cariotip XYY*

Un cromosom suplimentar Y a fost identificat la 1-1,7:1000 nou-născuți de sex masculin.

Configurația cariotipică particulară — semnalată prima dată în anul 1961 — a provocat comentarii, interpretări în legătură cu forma de manifestare clinică a sindromului pe care îl determină. Mai mult decât caracterul morfotipului, se discută, în special, psihopatologia asociată. De interes, în acest sens, sunt observațiile efectuate de P. Jacobs (1965) asupra bărbaților a căror constituție sugerau existența anomaliei citogenetice.

Indivizii cu cariotip XYY au puține semne somatice care să-i particularizeze, recunoscându-se, în general, relativa "normalitate" a fenotipului lor. Înălțimea medie superioară (peste 180 cm) — în comparație cu aceea a bărbaților din populația generală sau fratrie — apare ca o caracteristică. Unele modificări fenotipice minore — asimetrie facială ușoară, urechi mari, torace escavat, malformații osoase variate (picior strâmb congenital, sinostoză cubito-radială ș.a.), hipoplazii ale organelor genitale externe, hipospadias, acnee, tendință la calviție etc. — constatate, nu sunt considerate, totuși, specifice. Sistemul musculo-adipos este bine dezvoltat, dar, frecvent, se observă reducerea forței musculare și tendința spre ne-coordonare a mișcărilor.

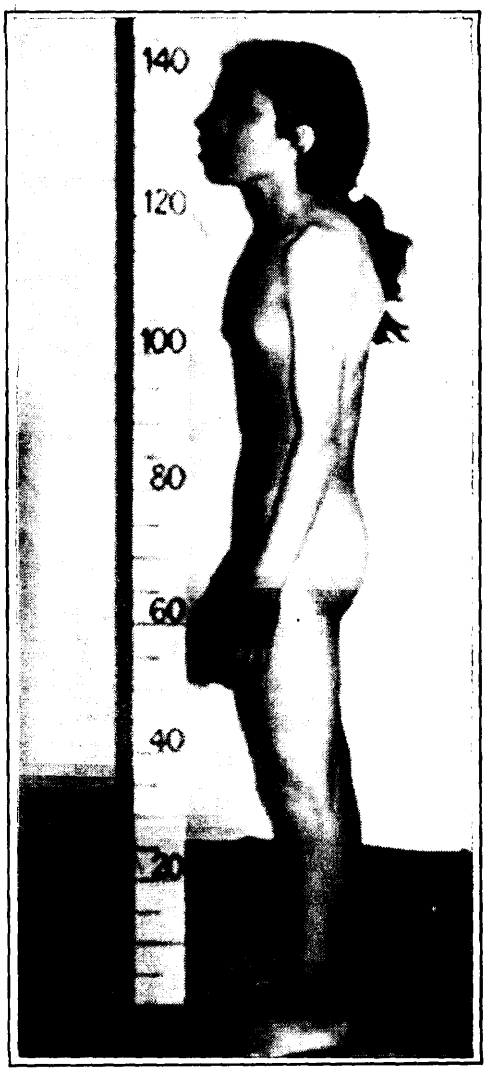
Coeficientul de inteligență este variabil.

O corelație semnificativă pare a exista între echipamentul cromosomal modificat numeric și trăsăturile comportamentale (v. capitolul 8.4.1.).

• *Sindromul Turner*

a

b



a_1

Fig. 51 - Sindromul Turner
(a și a_1 - vârsta pacientei 21 ani;
b - vârsta pacientei 11 ani)

Ford și colaboratorii (1959) au descoperit, la unele persoane de sex feminin, o anomalie numerică a setului de cromosomi, constând în absența unui gonosom (cariotip 45,X). Aneuploidia amintită este corespunzătoare fenotipului particular descris de Turner în anul 1938.

> *În nucleii celulelor somatice provenite de la femei cu sindrom Turner este absentă cromatina sexuală X. (La femeile normale — cu doi cromosomi sexuali X — există un singur corpuscul cromatinian; el poate fi pus în evidență prin tehnici specifice, ușor de executat, inclusiv în perioada timpurie postnatală).*

Conform majorității statisticilor, incidența aneuploidiei prin deficit gonosomal este aproximativ 0,4 la 1.000 nou-născuți de sex feminin. Un număr mai mare de produși de concepție sunt purtătorii defectului citogenetic, dar foarte mulți dintre aceștia sunt avortați spontan.

Majoritatea femeilor afectate (circa 50%) au cariotip 45,X; un procent important dintre acestea dețin un mozaic celular (46,XX/45,X), respectiv alte variante citogenetice.

> *Chiar de la momentul nașterii, diagnosticul clinic poate fi sugerat de: insuficiență staturală, greutate redusă, exces tegumentar în regiunea cefei, edeme limfatice la extremitatea membrelor.*

> *Femeile cu sindrom Turner prezintă, în general, perturbări ale dezvoltării somatice și ale procesului de sexualizare, tulburări metabolice, malformații viscerale. Ele sunt remarcate, în primă instanță, prin deficitul statural accentuat (rar depășesc înălțimea de 145 cm). Caracteristice, sau frecvent întâlnite, sunt și următoarele semne: dismorfie cranio-facială (față de formă triunghiulară, urechi jos inserate, mandibulă hipoplazică, epicantus, ptoză palpebrală, strabism, palat ogival ș.a.), gât scurt și palmat (pterygium coli), inserție joasă a părului pe ceafă, torace bombat ("în scut"), malformații și ale membrelor superioare (cubitus valgus, scurtare a oaselor metacarpiene, anomalii ale degetelor) și membrelor inferioare (condrodistrofia platoului tibial), unghii hipoplazice, nevi pigmentari ș.a. (fig.51 a și a_1;b).*

> *Organe genitale interne și externe infantile, uter hipoplazic, ovare substituite prin bandelete fibroase. Amenoree primară și sterilitate. Caractere sexuale secundare deficitare (glande mamare slab dezvoltate, pilozitate axială și pubiană redusă sau absentă).*

Echilibrul psihic al femeilor cu sindrom Turner nu este, de regulă, grav afectat.

Capacitatea mentală se situează, de obicei, între limite normale (v. capitolul 8.3.3.).

Sindromul triplo X

Formula cromosomală 47,XXX, omogenă în majoritatea cazurilor sau în mozaic cu alte configurații citogenetice, a fost identificată în populația generală cu o frecvență medie de 1,2 la 1000 femei. În realitate, posibil, valoarea incidenței sale este mai mare, multe dintre purtătoarele unui gonosom supranumerar fiind neidentificate.

Apelativul de "superfemele", atribuit persoanelor feminine cu trei cromosomi sexuali, a fost abandonat, deoarece nu era susținut prin expresia fenotipică(!).

> *Rezultatele examenului cromatinei sexuale X sunt relevante, în această situație fiind evidențiată, în majoritatea nucleilor celulelor somatice, existența a doi corpusculi cromatinieni.*

Anomalia gonosomală — consecința unui accident de distribuție a cromosomilor în gametogeneza genitorilor — este asociată cu vârsta (mai) înaintată a mamei.

Reprezentarea citogenetică cu XXX nu este însoțită de efecte clinice grave. Majoritatea femeilor cu cariotip modificat sunt fenotipic normale. Descoperirea acestora este întâmplătoare, ea realizându-se în cursul unor cercetări de rutină.

De regulă, instalarea pubertății nu este perturbată. În majoritatea cazurilor, fertilitatea nu este afectată.

> *Defectele somatice, care uneori se manifestă, sunt neimportante, necaracteristice. Au fost, ocazional, constatate: asimetrie facială, micro- sau hidrocefalie, microftalmie, gât palmat, facies mongoloid, anomalii ale coloanei vertebrale, absența unor degete, sindactilie, palat ogival ș.a. Dezvoltarea sexuală este, de obicei, normală; în unele cazuri, s-au observat: infantilism sexual, menstre neregulate, amenoree, sterilitate, menopauză precoce ș.a.*

Deficiența mentală este întâlnită mai frecvent în sindromul cu 47,XXX decât la femei citogenetic normale. Uneori, au fost remarcate tulburări psihice majore (v. capitolul 8.3.3.).

9.5. BOLI POLIGENICE

O categorie a patologiei umane, care, din puncte de vedere ale cauzalității și moștenirii, prezintă neclarități recunoscute, este reprezentată de tulburările poligenice. În acest grup, considerat cu etiologie complexă, se includ entități comune cadrului patologic general, diverse ca tip de manifestare: unele boli psihice (schizofrenie, deficite mentale ș.a.), unele boli somatice (diabet, hipertensiune arterială ș.a.), malformații congenitale. Se apreciază că participarea genetică poligenică este caracteristică pentru aproximativ 10% din fondul global al formelor de boală.

Ponderea factorului ereditar apare diferențiată, după tipul afecțiunii, configurația cu gene multiple semnificând, de regulă, "predispoziția".

> *În populație se află, în oricare moment două categorii de indivizi: sănătoși și bolnavi. Aparent, constatăm o discordanță între forma de reprezentare a bolii — discontinuă — în colectivitatea umană și modelul după care se repartizează caracterele determinate poligenic. Distribuția genelor de risc într-o populație este întâmplătoare; un număr relativ superior de indivizi dețin un număr mediu de gene de risc, pentru o anumită boală, aceștia fiind cei care se înscriu într-o curbă normală (Gauss) a continuității.*
>
> *Predispoziția genetică este, deci, "normal" distribuită. Ea este mai accentuată pentru deținătorii unui număr mai mare de gene de risc, aflați dincolo de "prag" (v. capitolul 4.2.). Factorii de mediu vor determina când — și, în unele cazuri, cât — vor fi persoanele cu predispoziție genetică afectate.*

Componenta ereditară poligenică și (uneori) factorii mezologici, reprezintă, împreună, elementele contributorii ale determinismului multifactorial, în manifestări patologice.

Se apreciază că unele malformații congenitale sunt condiționate poligenic. În legătură cu această categorie de "anomalii", se poate constata un anumit grad de concentrare familială, oricum, mai redus decât al exprimărilor patologice a căror ereditate este monogenică. Deoarece între persoane cu grad de rudenie apropiat există o probabilitate mai accentuată privind existența unui fond de gene comun, riscul apariției defectului în cadrul familial este mai pronunțat; malformațiile congenitale se manifestă rar sau foarte rar la membrii cu grad îndepărtat de rudenie (II, III).

> *Defectele de închidere ale tubului neural sunt prin expresie malformații majore: anencefalie, hidrocefalie, spina bifida. Aceste*

tulburări reprezintă forme de manifestare diferențiate ale aceleași trăsături cu etiologie multifactorială.

Anencefalia *este o stare cu defect letală imediat după naștere; copiii afectați nu supraviețuiesc mai mult de câteva ore (fig. 52).*

Fig. 52 - Anencefalie (col. C.P.G.)

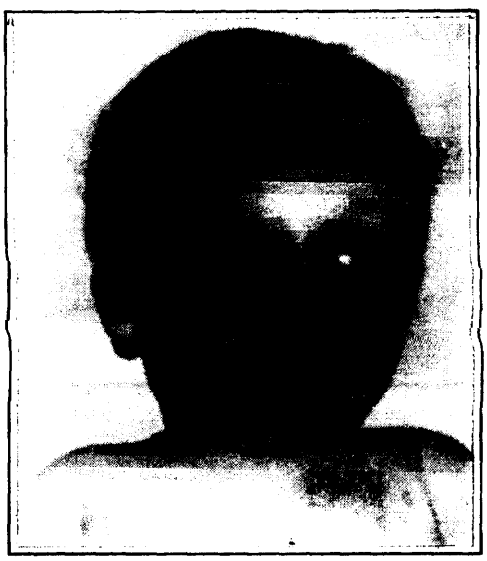


Fig. 53 - Hidrocefalie (col. C.P.G.)

Hidrocefalia *este o anomalie severă a sistemului nervos, considerată a se manifesta prin una din următoarele eventualități: supraproducția lichidului cefalorahidian din plexurile coroide, obstrucția la un anumit "nivel" a căilor de trecere a lichidului cefalorahidian și, în sfârșit, absorbția incompletă a lichidului cefalorahidian. Cu excepția extremității cefalice, constituția anatomică a copilului este normală. Diagnosticul este declarat la naștere sau în prima săptămână după acest monent; circumferința craniului crește progresiv (fig. 53). În multe situații, intervenția chirurgicală se finalizează favorabil.*

Spina bifida *este compatibilă cu viața, dacă se beneficiază de o intervenție medicală adecvată.*

Defectele de tub neural prezintă variații geografice, uneori importante. Frecvența lor este superioară în cadrul populației europene, față de cea negroidă; cea mai mare incidență a fost semnalată în Anglia și Țara Galilor (1:350-1:750 nou-născuți).

Distribuția cazurilor reflectă diferențele între populații și, posibil, influențele ambientale.

În general, originea malformațiilor de tub neural este heterogenă, o parte dintre "defecte" reprezentând consecința intervenției unor factori diverși exogeni (radiații ionizante, carențe vitaminice, infecții materne ș.a.).

Se pare că apariția anomaliei este influențată inclusiv de vârsta maternă, majoritatea copiilor afectați provenind din mame foarte tinere (sub 20 ani) sau vârstnice (peste 40 ani). S-a luat în considerație, totodată, o posibilă relație între situația socială a mamei și riscul de a avea copil cu defect. Pentru apariția fenomenului s-a presupus, de asemenea, rolul favorizant care l-ar avea momentul concepției (vara, toamna).

O anumită concentrare familială a cazurilor se adaugă dovezilor plauzibile asupra contribuției genetice în determinismul manifestărilor. Spre aceeași concluzie ne conduce și observarea unui grad superior de concordanță (25-40%) a tulburărilor la gemenii univitelini în comparație cu gemenii bivitelini (aproximativ 10%).

De regulă, într-o familie (fratrie) defectele membrilor afectați sunt aceleași.

Riscul recurenței tulburărilor se apreciază corespunzător criteriilor valabile pentru ereditatea caracterelor cu determinism poligenic; el crește proporțional cu numărul cazurilor existente în familie (populație).

Așadar, după nașterea unui copil malformat, riscul reapariției unui "caz" în același cadru patologic este 5%. Pentru un cuplu cu doi copii afectați, sau în situația în care unul dintre părinți și un copil au defecte de tub neural, riscul de recurență în descendență (fratrie) se amplifică, fiind cuprins între 13-20% etc. S-ar putea lua, deopotrivă, în calcul dificultatea de a prevedea gradul de severitate a anomaliei, posibil a apărea.

Pentru scopuri pragmatice (aprecierea riscului), este necesar, însă, a extinde considerațiile asupra naturii factorilor cauzali, atitudinile diferențiate exprimându-se în consecință.

După cum s-a evocat, unele stări au determinism exogen.

Însăși cauzalitatea genetică nu este uniformă. Unele hidrocefalii, de pildă, sunt condiționate poligenic, altele apar ca expresie a mutației unei singure gene.

Malformația care se manifestă ca urmare a stenozei apeductului Sylvius este controlată de o genă recesivă legată de cromosomul X, efectul fiind observat doar la băieți; riscul de recurență este 50% pentru fiecare produs de concepție de sex masculin. Cu tratament chirurgical corespunzător situației, 80% dintre copiii afectați vor avea capacitatea intelectuală normală sau vor fi deficitari mental cu posibilități de instruire.

Hidrocefalia rezultată prin atrezia foramenului lui Luschka și Magendie se exprimă prin influența unei gene recesive autosomale. Riscul recurenței este, pentru fiecare sarcină, indiferent sexul, 25%.

9.6. BOLI PSIHICE

Definirea entităților psihopatologice se realizează, în general, în raport cu ceea ce se acceptă ca stare de sănătate psihică; aceasta, într-un cadru conceptual în care ființa umană, în complexitatea sa, este considerată ca ansamblu integrat de fenomene exprimate pe coordonate biologice, psihologice, sociale, afectarea psihismului avându-și reflectare în planuri diferite: biologic, social, cultural. În încercarea de a defini boala psihică, referirile la cadrul determinativ au, însă, pondere redusă, ca urmare a insuficienței informațiilor cu privire la originea și declanșarea manifestărilor specifice.

Cu privire la mod de existență, idei, conduite, patologia psihică se obiectivează prin semne care apar deviate față de cele "normale", ale comunității majoritare.

Deși, în legătură cu exprimarea stării de boală, se presupune existența efectivă a unui suport organic anatomo-patologic, suntem actualmente lipsiți de posibilitatea de a-l recunoaște și descrie; drept urmare, apare dificil de stabilit o corelație certă, semnificativă, între acesta evocat și fenomenologia psihiatrică. Se apreciază, însă, ca fiind mediată, nu directă, relația între cauză și efect, în context.

Boala psihică se structurează pe un fond individual de personalitate, a cărei calitate, prin dezvoltarea procesului psihopatologic, se modifică sau deteriorează. Personalitatea explică, de altfel, întregul tablou al psihogeniilor.

Specificitatea de manifestare a tulburărilor este dependentă — într-o măsură semnificativă, dar nu absolută — de personalitatea premorbidă, aceasta condiționând caracterul reacțiilor exprimate. Individualitatea genetică ("terenul") reprezintă o premisă a *specificității* tabloului clinic; ea se află la baza explicațiilor privind diversitatea expresiei tulburărilor mentale, indiferent natura lor.

*

Patologia psihică include: psihoze — caracterizate printr-o simptomatologie (idei delirante, tulburări afective) cu accente de gravitate; nevroze — recunoscute ca tulburări psihice de intensitate redusă, fără alterarea personalității; demențe — care implică o destructurare psihică accentuată; oligofrenii — ca forme de dezvoltare psihică deficitară.

9.6.1. Psihoze

Într-o anumită accepțiune definitorie, ele reprezintă "afecțiuni psihice majore, de natură endogenă, care aduc perturbări grave vieții psihice a individului în ceea ce privește raporturile acestuia cu sine însuși și cu lumea înconjurătoare" (P. Popescu-Neveanu).

Suferința psihică, în contex noțional evocat, este asociată cu alterarea personalității, afectarea conștiinței și capacității intelectuale, tulburarea afectivității; perturbarea adaptării sociale, modificările de comportament fac parte din consecințele "dezechilibrelor" produse în plan psihic.

Individul psihotic nu are conștiința stării sale, aflându-se, totodată, în imposibilitatea de a se integra, adecvat, în ambient.

9.6.1.1. Schizofrenia

Termenul desemnează o stare psihotică endogenă majoră, care se caracterizează prin disocierea personalității (gr. schizein *— a împărți, a diviza; phrenos — spirit). Pentru tulburarea în cauză a fost utilizată — ca un accent clinic — denumirea de "demență precoce"(Kraepelin).*

Patologia schizofrenică se exprimă, în principal, prin pierderea unității coezive dintre componentele psihismului. Specific bolii apare progresiva negare a realului, adică derealizarea și depersonalizarea. Autismul *exprimă o formă aparte, gravă a depersonalizării. Tabloul simptomatologic include, între altele: indiferentism afectiv, idei delirante nesistematizate, bizarerii, stereotipii, ambivalență ș.a.*

Din punct de vedere clinic, schizofrenia se caracterizează printr-un polimorfism accentuat, atât sub aspectul manifestărilor cât și al intensității și amplitudinii simptomelor. Particularitățile evolutive și simptomatologice, recunoscute în grupul cazuistic global, permit, însă, delimitări clinice. În prezent, sunt acceptate următoarele forme ale bolii schizofrenice: simplă, hebefrenică, catatonică, paranoidă.

Debutul afecțiunii este, de obicei, timpuriu, bolnavul evoluând spre o deteriorare intelectuală și afectivă progresivă, contrastantă ca stare cu antecedentele personalității premorbide; ca finalitate, se ajunge la degradare parțială sau totală (demențiere) a echipamentului psihic.

Datele epidemiologice despre schizofrenie, dificil de înregistrat și sistematizat, din motive diferite — în primul rând, ca urmare a neuniformității sistemelor diagnostice sunt totuși numeroase, dat fiind interesul pe care această tulburare psihică îl suscită ca problemă majoră de sănătate publică.

Astfel că, în raport cu elementele informative disponibile, schizofrenia apare ca o boală "comună" — după nivelul incidenței în populație — și universală, adică fără limite geografice de răspândire. Valorile medii ale reprezentării sale (0,8-1% — dintre persoanele cu risc) sunt relativ constante, nefiind influențate de grad de cultură, rasă, nivel de dezvoltare socio-culturală, areal; excepțional, boala înregistrează frecvențe ale manifestărilor mai mari (3% și superioare), în unele populații izolate.

Vârsta de risc este cuprinsă între 15 și 45 ani.

Sexele sunt egal reprezentate; subiecții de sex masculin sunt, însă, mai precoce și sever afectați decât persoanele de sex opus.

Schizofrenia este o afecțiune cu incidență familială variabilă, uneori cu grad de concentrare a "cazurilor" în rudenie semnificativ. Acest aspect rămâne doar o constatare, nesugerativă asupra originii bolii, având în vedere diversitatea factorilor presupuși de influență: genetici sau exogeni (culturali, infecțioși, toxici, alimentari). Tentativele de precizare a cauzelor care determină tulburarea psihică, a condițiilor care favorizează debutul, evoluția, prognosticul se confruntă cu dificultăți majore. Problema este complexă și răspunsuri vor fi, posibil, obținute în urma interpretării rezultatelor unor studii de: genetică, biochimie, histologie cerebrală, imunologie, psihofiziologie, toxicologie etc.

Numeroase investigații, realizate în limitele unei metodologii clasice corespunzătoare (studii: familiale, ale gemenilor, de adopțiune) sau utilizând tehnici noi (biologie moleculară, statistică), au confirmat faptul că apariția/manifestarea bolii implică un important coeficient ereditar.

După cum rezultă din observații, riscul de a face boala este de 16 ori mai mare pentru descendentul unui schizofren, de 6-8 ori mai mare pentru frații schizofrenului și până la 55-68 ori mai mare pentru aceiași, când ambii părinți sunt afectați, decât în populația generală. Altfel exprimat, riscul mediu morbid pentru rudele de prim grad ale celui afectat, indiferent sexul, se situează în jurul valorii de 10%; în cadrul de prezentare global, el apare diferențiat, în funcție de

Rude biologice	Risc %
Părinți	4,4
Frați și surori	8,5
Gemeni dizigoți (sex opus)	5,6
Gemeni dizigoți (sex identic)	12,0
Gemeni monozogoți	57,7
Copii	12,3
Copii din părinți cu schizofrenie	36,6
Unchi și mătuși	2,0
Nepoți și nepoate	2,2
Populație generală	0,86

Tabel XV — Riscul empiric pentru boală schizofrenică la rudele probandului schizofren (după Zerbin — Rudin, 1967)

Un anumit tip de patologie psihică (personalitate schizotipică, personalitate paranoică), manifestă la unii membri înrudiți biologic cu probandul, aparține mai curând spectrului schizofrenic; riscul pentru aceste tulburări în cadrul intrafamilial,este, de asemenea, crescut.

Studiile specifice au arătat, în general, o concordanță superioară a bolii la gemenii monozigoți (33-78%), comparativ cu gemenii dizigoți (8-23%), deși, probabil, datorită neuniformității metodologice, există o variabilitate marcantă a rezultatelor. Raportul de concordanță între cele două categorii de gemeni este, aparent, de 2,5-5:1. Absența concordanței absolute, la gemenii monozigoți, dovedește, indirect, existența unei cote de participare a mediului în determinismul bolii.

Gradul diferențiat de gravitate a manifestărilor pare să influențeze concordanța gemenilor pentru boală, între cele două variabile existând o directă proporționalitate; în condițiile unei simptomatologii agravate, rata de concordanță se amplifică, de aproximativ trei ori.

Studiile de adopțiune — constând din urmărirea riscului pentru boală la copii separați de părinți biologici schizofreni și crescuți în medii familiale adoptive "normale" — a permis constatarea potrivit căreia frecvența tulburărilor din "spectrul" schizofreniei printre rude biologice și, deopotrivă, incidența cazurilor cu boala psihică între copii adoptați este semnificativ mai mare decât în familia adoptivă.

Fiind dovedită, deci, participarea unei factorialități genetice în cadrul determinativ al schizofreniei, s-au tentat, chiar, evaluări a ponderii "endogenității";

după majoritatea aprecierilor, 60-85%, în exprimarea condiției patologice, aparține eredității.

Cu aceeași semnificație, se recunoaște ca posibilă și implicarea altor condiții. Ca "factori complementari" în provocarea stării de boală au fost luate în considerație *antecedentele pre- sau perinatale* (prematuritate, complicații obstetricale) ale individului, la care ne referim. Factorului *viral* i s-a atribuit un potențial rol etiologic, în urma sesizării unei aparente asocieri între frecvența cazurilor psihotice și perioada anuală în care s-au născut cei afectați etc.

Tentativele de explicare a mecanismului intim de producere a bolii nu găsesc sprijin, deocamdată, în elemente de certitudine. Unele interpretări, în context, s-au structurat în cadrul teoriei dopaminergice, susținute de observații potrivit cărora neurolepticele blochează receptorii dopaminergici postsinaptici. Se precizează faptul că tendința de perturbare a metabolismului dopaminei — care are posibilă consecință starea de boală — este condiționată genetic.

Demonstrarea și recunoașterea implicației genetice în determinismul schizofreniei nu constituie, totuși, o condiție suficientă pentru înțelegerea modului după care se realizează transmiterea sa în genealogie.

În legătură cu ereditatea schizofreniei, s-au elaborat, până în prezent, ipoteze multiple, ca o reflectare a diversității rezultatelor obținute din observații, deosebirilor interpretative.

> *S-a pledat, pe de o parte, în favoarea teoriei monogenice; se presupunea, astfel, condiționarea bolii de o genă mutantă autosomală — recesivă sau dominantă cu expresivitate variabilă — ori o genă situată pe cromosomul X. Nu a fost, de asemenea, exclusă posibilitatea ca mutații independente să fie cauza unor tulburări similare, circumscrise noțiunii de "boală schizofrenică".*
>
> *Mai recent, prezentarea unor dovezi — care implică în determinismul stării considerate gene situate pe cromosomul 5, pe cromosomul 11 sau pe cromosomul de sex X — pare să susțină conceptul despre heterogenitatea genetică a bolii. Lipsa de omogenitate a elementului endogen este presupusă pe baza heterogenității clinice, modalităților particulare de transmitere, diversității valorilor de incidență a tulburării în familii.*
>
> *Totuși, distribuția cazurilor afectate în rudenia biologică a probandului nu se realizează după proporțiile presupuse pentru transmiterea monogenică.*

Teoria determinismului poligenic are un cadru mai larg de accepțiune. Într-o variantă a acesteia, este afirmată existența efectivă a unui multiplu de gene, cu expresivitate variabilă; exprimarea simptomatologică specifică ar impune inclusiv participarea factorilor de mediu. Obținerea efectului (boala) ar fi echivalentă cu depășirea unui prag de vulnerabilitate.

Dar, dificultatea de a stabili coordonate concrete privind transmiterea poligenică este legată inclusiv de imposibilitatea stabilirii unui "fenotip" al schizofreniei, de recunoașterea unor indicatori biologici specifici afecțiunii.

Asupra modului de transmitere a bolii persistă incertitudinea, întreținută de aparenta dualitate ipotetică a determinării: monogenie sau poligenie. Recurgerea în practică, la valorile *riscului empiric*, calculate pentru diferite categorii de rude, este astfel justificată. Așa cum s-a prezentat, pentru descendentul unui schizofren, de pildă, riscul mediu de a face boala este 10% etc.

Deciziile prognostice nu pot fi, însă, pronunțate fără valorificarea unor inițiative de considerare a factorilor suplimentari, semnificativi pentru influențarea valorilor de risc: istorie familială a probandului în context psihopatologic (numărul persoanelor afectate în familie, grad de rudenie), repere individuale (vârstă, sex), formă clinică etc.

Este o constatare recunoscută, potrivit căreia riscul de manifestare a bolii se amplifică odată cu creșterea incidenței cazurilor în familie și, totodată, cu apropierea în grad de rudenie, față de proband. Alte tulburări (cu nuanță obsesivă, hipersensibilitate ș.a.) din spectrul psihopatologic, existente în familie, constituie, se pare, un "avertisment" pentru posibile manifestări schizofreniforme, în același cadru de înrudire biologică.

Odată cu modificarea vârstei cronologice, riscul îmbolnăvirii se reduce, treptat, până la niveluri nesemnificative, apoi nule. La 25 ani, de pildă, o rudă de grad I a schizofrenului deține un risc psihopatologic de aproximativ 80%, restul (20%) reprezentând riscul cumulativ trecut; "amenințarea" bolii devine nesemnificativă după vârsta de 50 ani.

Sfatul, pentru cei "predispuși", de a avea descendenți după depășirea primelor trei decade din viață, când propriul risc a diminuat semnificativ, este, astfel, justificat.

Fetele au risc superior, față de băieți, de a face boala; simptomatologia se manifestă, însă, mai precoce și sub o formă mai severă la băieți.

9.6.1.2. Tulburări afective

Similar formelor de manifestare circumscrise noțiunii de "boală schizofrenică", psihozele afective sunt considerate între marile necunoscute ale patologiei umane.

Tulburările din spectrul afectiv — depresia, mania și boala maniaco-depresivă — constituie, împreună, cea mai cuprinzătoare categorie de afecțiuni mentale severe cu risc de a cauza incapacitate.

Incidența medie cumulată a entităților evocate, în populația generală, este aproximativ 1%. Ele au, în general, o importantă concentrare familială.

"Cazurile" aparțin unuia din cele două tipuri de manifestare: unipolar (UP), caracterizat prin depresie și bipolar (BP), caracterizat prin episoade maniacale intercalate, sau nu, cu depresie (= psihoza maniaco-depresivă).

> "Depresia, *în sens psihopatologic, se caracterizează printr-o scădere a tonusului de activitate psihică și motorie însoțită de o dispoziție sufletească astenică, tristețe exagerată, deprimare, fatigabilitate, anxietate, dificultăți în luarea deciziilor, interes diminuat, tulburări de somn, apetit slab, ideație suicidară ș.a.*
>
> Mania *este opusă depresiei. Ca stare mentală patologică, se exprimă prin creșterea exagerată a activității psihice și motorii, bună dispoziție nemotivată. Bolnavul maniacal manifestă o activitate tumultoasă: vorbește continuu, într-un ritm exagerat, ideile se schimbă rapid, este agitat, râde nemotivat, este euforic, optimist, gesticulează, se mișcă fără motiv, este permanent preocupat de ceva, trece repede de la o activitate la alta ș.a.*
>
> *În psihoza maniaco-depresivă, stările maniacale pot alterna cu stările depresive" (P. Popescu-Neveanu).*

Studiile familiale au demonstrat că diagnosticele clinice ale afecțiunilor psihice la rude biologice sunt, în general, similare cu ale probandului: între rudele pacienților cu forma unipolară de boală există o incidență crescută a cazurilor depresive; pacienții bipolari au, mai frecvent, rude cu aceeași tulburare, existând un risc mai redus de apariție, în familie, a stărilor unipolare.

Originea tulburărilor de afectivitate suscită, încă, discuții, în legătură cu această problemă fiind suspectate mai multe categorii de factori cauzali. Unii dintre aceștia bănuiți se presupune a fi de natură exogenă: culturali, biologici (virotici), evenimențiali.

Posibila participare a unui factor genetic decurge, însă, din rezultatele unor observații diversificate.

Există, cum s-a constatat, o incidență familială superioară a cazurilor psihopatologice, în comparație cu acea raportată pentru populația generală. Astfel, 5,9-18,4% dintre rudele masculine respectiv 7,1-31,9% dintre rudele feminine, de prim grad, ale probanzilor dețin risc de a face boala; în schimb, pentru indivizii din populația generală, riscul mediu de îmbolnăvire este 0,6-3,3%.

Pacienții bipolari au mai multe rude afectate decât cei unipolari. Global, rudele cu manifestări unipolare sunt mai numeroase, însă, decât rudele bipolare.

Rata de concordanță pentru boală a gemenilor univitelini este superioară (aproximativ 70%) celei constatate la gemeni bivitelini (aproximativ 13%), chiar în condiții de separare a membrilor care alcătuiesc perechea. Unele discordanțe între constituenții cuplului (din prima categorie), sugerează faptul că manifestarea este condiționată, deopotrivă și de alți factori (ca urmare: penetranță variabilă, fenocopii) decât cei genetici.

Incidența bolii psihice printre rudele biologice ale probanzilor adoptați este mai mare decât la rudele adoptive.

În plus, absența "suprapunerii" diagnosticelor — tulburări afective și schizofrenie — în aceeași familie, sugerează faptul că cele două entități evocate aparțin unor categorii psihopatologice distincte, în baza unei specificități genetice.

Depresia este cea mai frecventă suferință psihică constatată în practica psihiatrică, dar nu numai în aceasta. După unele aprecieri (OMS), aproximativ 3% din populația globului acuză starea (și sunt motive a se prognoza tendința de amplificare a fenomenului).

Evantaiul depresiv, în diverse condiții de raportare, are o extindere largă, caracterul manifestărilor putând fi reacțional sau endogen, iar cauzalitatea de natură psihologică sau organică. Este, evident, util a realiza o distincție între sensul uzual al depresiei (tristețe sau emoție negativă) și psihologic, pentru care, la acesta din urmă, motivul subiectiv al tulburării lipsește, individul devenind "obiectul propriei sale suferințe". Stările depresive endogene se deosebesc, esențial, prin durabilitate și gravitate, în raport cu cauza invocată, de stările "firești" de tristețe, justificate, pasagere.

Unele delimitări, în cadrul depresiei unipolare, au fost realizate pe baza unor considerente ale reprezentării și distribuției cazuistice intrafamiliale (Winokur).

Se disting, astfel:

— boala depresivă pură — privind pacienții cu antecedente depresive în familia biologică, dar fără rude alcoolice sau cu psihopatie; manifestările psihopatologice, în această formă, sunt mai frecvente și grave, între cele două sexe neexistând discordanțe;

— "spectrul depresiv" — căruia aparțin pacienții cu rude alcoolice sau sociopate în familia biologică, în asociere, sau nu, cu antecedente depresive; în general, prognosticul pentru tulburări de afectivitate este mai favorabil;

— depresia sporadică — fără antecedente psihopatologice decelabile; spre deosebire de precedentele, această formă de tulburare se caracterizează prin debut mai tardiv. Ea corespunde, de fapt, grupului clinic cu depresie de involuție, cu încărcătură genetică redusă.

Cu privire la modul de transmitere a tulburărilor afective, încă lipsesc elementele de certitudine, ipotezele propuse fiind, în general, contradictorii prin conținut. Atitudinile oscilează, între acceptarea unui determinism monogenic sau recunoașterea unuia poligenic.

Unele studii familiale, în care se analizează segregarea cazurilor în genealogie, explică ereditatea psihozei maniaco-depresive prin implicarea unei gene dominante autosomală. În alte familii, moștenirea bolii pare a se realiza după un model recesiv autosomal.

Urmare a tentativei de a stabili o legătură între patologia de natură afectivă și alte caractere, cu sisteme genetice cunoscute (markeri), se consideră realizată identificarea cromosomului și localizarea genei posibil determinatoare a bolii; aceasta ar fi situată, după unele aprecieri, pe cromosomul 6 (asociere a tulburării afective bipolare cu sistemul antigenic leucocitar uman (HLA), a cărui genă specifică se găsește pe acest cromosom), după altele, pe cromosomul 11 (prin asociere cu gena pentru tirozin-hidroxilază).

În aceleași condiții metodologice, s-au obținut dovezi privind condiționarea stării patologice afective de factori situați pe cromosomul sexual X (prin evidențierea asocierii tulburării psihice cu alte forme de manifestare, particulare — daltonism, grup sanguin Xg, deficit în G_6PD — a căror gene se găsesc pe gonosom); acest mod de transmitere a fost recunoscut pentru un grup limitat de familii, cu cazuri "bipolare".

Pentru stările depresive unipolare nu au fost identificate modalități de transmitere acceptabile.

Se presupune, astfel, că manifestări clinice similare sunt controlate de genotipuri diferite; la acestea se adaugă tulburările, de aceeași natură, a căror cauzalitate nu este genetică (fenocopii).

Dar, în general, distribuția cazurilor afectate în rudenia probandului psihotic nu aproximează proporțiile (procentuale) caracteristice transmiterii monogenice.

Faptul, constatat, că un anumit model al eredității apare valabil doar pentru un subgrup cazuistic își găsește (o) explicație în ipoteza heterogenității genetice.

Într-un alt cadru conceptual, este susținut determinismul multifactorial al stărilor psiho afective; potrivit acestuia un anumit nivel al vulnerabilității (prag) — rezultantă a combinației factorilor genetici și ne-genetici — reprezintă condiția de exprimare a gravității formei de manifestare patologică. În conformitate cu modelul propus, tulburările afective realizează în spectrul predispozițional o configurație care sugerează o continuitate (fig. 54).

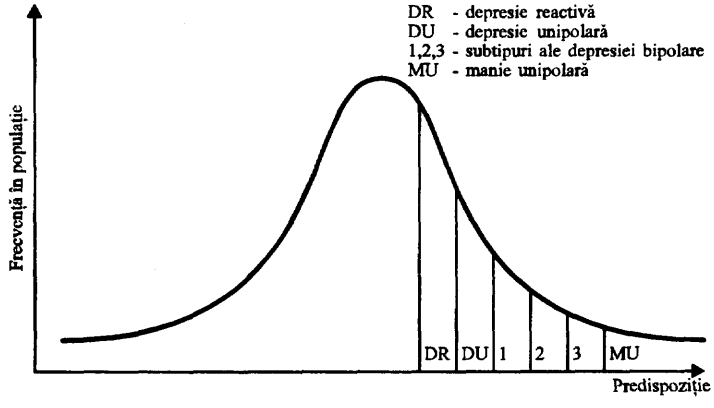


Fig. 54 — Modelul cu praguri multiple în cadrul predispozițional al tulburărilor afective (după Gershon, 1976)

Astfel, depresia (endogenă) ar fi, conform ipotezei "pragurilor", corespunzătoare unei vulnerabilități genetice inferioare bolii afective bipolare (psihoza maniaco-depresivă).

Faptul că pentru un procent sensibil superior de cazuri cu tulburări afective unipolare (66%), comparativ cu acel al cazurilor cu tulburări afective bipolare (45%), nu a fost demonstrată o etiologie genetică, pare să convingă asupra participării mai reduse a eredității în prima dintre cele două forme de boală enunțate.

Existența unor entități psihiatrice variate, în cadru familial — alături de depresie și psihoză maniaco-depresivă, inclusiv forme schizoafective, personalitate ciclotimică și altele — devine confirmativă pentru existența unor subgrupe genetice (heterogene) în spectrul patologiei psiho-afective, între care formele de boală unipolare și bipolare sunt doar cele mai importante.

În absența unui cadru determinativ recunoscut, se admite practic că tulburarea afectivă este expresia unui determinism poligenic; în fapt, se moștenește predispoziția care, în condiții de mediu favorizante, se transpune în stare clinică.

În scopuri prognostice, se utilizează *riscul empiric*. Valoarea acestuia este influențată, între altele, de: grad de rudenie, număr al cazurilor în familie, tip de manifestare (UP, BP), sex ș.a.

Riscul mediu (apreciat) pentru boală al rudelor de grad I ale probanzilor este aproximativ 10%. Valoarea acestuia este mai mare în familia probanzilor bipolari (12,8%), decât a celor unipolari (9,6%) (Tabel XVI). Femeile afectate au mai multe rude cu tulburări în spectrul psiho-afectiv decât probanzii de sex masculin etc.

Afecțiune	Rudă	Proband bipolar risc %	Proband unipolar risc%
Psihoza BP	*Părinți*	*12,8*	*1,1*
	Fratrie	*20,7*	*0,4*
	Copii	*7,7*	-
Psihoza UP	*Părinți*	*2,2*	*12,4*
	Fratrie	*0,5*	*12,6*
	Copii	-	*2,6*

Tabel XVI - Riscul empiric în rudenia probanzilor cu tulburări afective (după Perris, 1966)

În esență, corespunzător conceptului etiopatogenetic despre boala psihică, este important a accepta modelul interacțiunii între vulnerabilitatea psiho-socială (pentru factori de mediu, deci) și factori ai vulnerabilității genetice. De altfel, mai mult decât a crede într-un pre-determinism biologic, pare mai realist a presupune existența unor factori de vulnerabilitate multipli: genetic, biologic, comportamental, social, ecologic — din concomitența și interacțiunea cărora rezultă expresia psihopatologică.

9.6.2. Tulburări psihice în sindroame gonosomale

Raportarea unor aspecte psihopatologice, îndeosebi conduite paranormale, la complexe determinative, cu implicarea factorilor de natură endogenă, s-a dovedit pentru început lipsită de perspectiva credibilității, totodată, rezultatele observațiilor inconstant verificabile; aceasta, deoarece condițiile ambientale (socio-culturale) au fost cel mai adesea incriminate ca "patogene". Zdruncinarea unor exclusivități conceptuale, în acest sens, a fost reușită în cadrul unei strategii de studiu variată: investigarea cazuistică aprofundată, pluriaxială, realizarea unor anchete sistematice în instituții profilate (de: asistență medicală, detenție, educație ș.a.), în sfârșit, compararea prevalenței persoanelor "identificate", cu populația standard, în medii de referință.

Relativa simplitate de realizare a unor screening-uri, prin testul cromatinei sexuale, poate fi considerată o șansă, în tentativa de investigare a unor serii largi de indivizi.

Subiecții cu anomalii numerice ale cromosomilor de sex alcătuiesc un grup distinct, definit clinic și comentat, îndeosebi, din punct de vedere al psihopatologiei manifestă. În acest din urmă cadru, fenomenologia pentru fiecare sindrom este relativ cunoscută.

În general, variația numărului de gonosomi are efecte nefavorabile, cu deosebire, sesizabile asupra capacității intelectuale a indivizilor (raportat la nivel de grup); oricum, consecințe mai importante în poligonosomii decât în anomalii care constau în deficit (v. capitolul 8.3.3.).

O constatare, reținută din rezultatele cumulate ale observațiilor, este aceea că proporția bărbaților cu un gonosom suplimentar (sindrom Klinefelter), în loturi psihiatrice, se dovedește superioară (de trei ori) frecvenței lor în populația generală. Același raport, al incidențelor de reprezentare, este valabil și pentru categoria femeilor triplo — X, în condiții de apreciere similare. Avem, deci, motive să credem că, la persoanele cu exces de gonosomi X, predispoziția pentru tulburări psihice se exprimă cu o intensitate care aparent exclude probabilitatea unei simple coincidențe (tabel XVII).

	FENOTIP FEMININ		FENOTIP MASCULIN	
	sindrom Turner	sindrom triplo-X	sindrom Klinefelter	sindrom YY
Populația generală	0,38	0,87	2,06	1,40
Deficienți mental	0,56	4,10	9,12	?
Bolnavi psihic	0,25	3,40	5,90	?
Delincvenți	0	6,60	22(2)	28(6)
Epileptici	0	10,0	7,80	?

Tabel XVII - Frecvența unor sindroame gonosomale în diferite populații (‰), (după Moor, 1972)

Tabloul general psihopatologic al pacienților cu cariotip 47, XXY se distinge printr-un polimorfism accentuat. Ei sunt asistați în servicii medicale specializate, pentru stări care aparțin unui larg spectru diagnostic, dar mai frecvent datorită următoarelor: crize comițiale cu tulburări psihice, sindroame maniacale, psihopatie, etilism cronic cu tulburări de comportament; aceștia, cum se constată, sunt mai predispuși pentru manifestări epileptice decât bărbații cu complement normal cromosomal, 80% dintre klinefelterieni prezentând modificări electroencefalografice neechivoce.

Dar, în general, bolnavii cu sindrom Klinefelter dezvoltă rar tulburări psihice majore.

Indivizii cu anomalia gonosomală evocată se particularizează prin: imaturitate în gândire și acțiune, pasivitate, voință redusă, afectivitate scăzută, lipsă de inițiativă și încredere în sine, conduite sexuale deviate, dificultate de a stabili raporturi interpersonale, impulsivitate ș.a. Majoritatea dintre ei sunt indolenți, leneși, mitomani. Frecvent, sunt acuzați de comportament antisocial.

Incidența crescută a femeilor cu trei gonosomi (47,XXX) printre bolnavii psihici nu-și găsește corespondență doar într-o simptomatologie particulară. Au fost identificate, deopotrivă, cazuri cu schizofrenie, tulburări afective, tulburări de personalitate, ciclotimie, epilepsie; se presupune, de altfel, predispoziția celor în cauză pentru psihoze, dată fiind frecvența superioară a trăsăturilor lor schizofreniforme.

Pentru profilul psihologic al femeilor triplo-X sunt aparent caracteristice: alterarea relațiilor interpersonale, accentuarea gradului de neparticipare socială și, uneori, ideile persecutorii, dificultățile de limbaj.

Între aspectele particularizate prezentate și complexul psihic al femeilor cu un cromosom de sex absent (45,X, sindrom Turner) există deosebiri susținute conjunctural. Psihopatologia care însoțește sindromul monosomic este, în

general, nespecifică și slab reprezentată; riscul pentru tulburări psihice pare nesemnificativ, chiar dacă, episodic, unele turneriene au fost asistate, în servicii specializate, pentru stări de discordanță psihică sau manifestări epileptiforme. În particular, tulburările nevrotice pe care le acuză par a fi în legătură cu frustrări percepute în planul trăirilor și activității sexuale, conștiința constituției somatice specifice, influențe sociale (hiperprotecție) ș.a.

Personalitatea psihopatică este recunoscută ca o caracteristică a bărbaților cu dublu Y. Acestora le sunt, în general, asociate unele particularități psiho-comportamentale precum: imaturitate psihică, iresponsabilitate, slabă toleranță la frustrare, impulsivitate, labilitate afectivă, dificultăți de inserție în mediul social ș.a. Deseori, ei dovedesc un sentiment de inferioritate și nesiguranță, care ar putea explica tendințele alcoolice și tentativele suicidare.

Aspectul cel mai comentat rămâne al relației între complementul YY și delincvență.

Bărbații cu XYY sunt mai cunoscuți în cadrul de referință criminologic decât cei cu sindrom Klinefelter. Delictele comise de primii numiți sunt variate prin conținut și motivație, dar, adesea, ele au o gravitate redusă și sunt realizate pentru un profit minim. De regulă, debutul în acțiuni antisociale este prepubertar, mai precoce, deci, decât la indivizii cu complement gonosomal XY. Deseori, ei sunt singurii delincvenți în familie. Frecvența lor în instituții de detenție este de 4-20 ori mai mare decât aceea care este cunoscută în populația neselecționată.

După cum a fost constatat, decompensarea psihotică în sindromul cu YY este mai puțin probabilă și cu forme de manifestare mai puțin grave decât în sindromul orhitic cu cromosom X suplimentar. Agresivitatea se impune, însă, ca o trăsătură a poligonosomiilor, de altfel, mai caracteristică decât deficitul mental.

Anomaliile numerice ale cromosomilor de sex, la bărbați, amplifică riscul de neadaptare socială, configurația genetică particulară determinând, aparent, o adevărată predispoziție pentru delincvență; ele susțin condiția psihică a unui individ cu permeabilitate crescută pentru traume afective și influențe sociale, cu răspunsuri mai puțin controlate și mai puțin adaptat social. Intenția de a reacționa la elemente de frustrare, de pildă, se traduce prin gesturi cu conținut delictual. Actul violent, antisocial pare a reprezenta o demonstrație de virilitate, în aspirația individului de a ocupa o poziție echivalentă cu bărbații normali.

Evident, o parte dintre posesorii unui cromosom X sau Y suplimentar fac dovada unui comportament "echilibrat", conform normelor sociale stabilite. De altfel, majoritatea delincvenților (98%) sunt cei cu cariotip normal (46,XY).

Ipotezele care operează cu factori "tradiționali" (psihologici, sociali) în determinisme comportamentale, nu trebuie, deci, absolutizate; dar, de altă parte, rămâne să acceptăm opinia potrivit căreia "tendința la act nu implică fatalitatea în acțiune" (Dupré). Să recunoaștem faptul că mediul social este, în ultimă

instanță, un factor de influențare semnificativ, cu efecte, totuși, diferențiate, corespunzător constituției biologice individuale.

9.7. MALFORMAȚII CONGENITALE

9.7.1. *Definiție, frecvență, factori cauzali*

Malformațiile congenitale constituie obiectul unei problematici cu semnificație majoră în patologia umană, datorită frecvenței în populație, factorilor și condițiilor legate de producerea lor, implicațiilor medico-sociale.

În accepțiune curentă, prin malformație congenitală se înțelege orice anomalie morfologică prezentă la naștere; aceasta este expresia unei "dezordini" produsă în procesul de embriogeneză.

"Defectele aparente la naștere sunt definite, printr-un enunț mai complex, ca o *variantă* anatomică sau funcțională care se îndepărtează de limitele normale de variație ale speciei, care se transmite după un model mendelian sau este determinată de o anomalie cromosomică, de o mutație genică ori de o infecție, agresiune fizică sau chimică asupra embrionului sau fătului" (Bergsma, 1980).

> *Pentru o mai bună înțelegere a fenomenologiei discutate, reamintim faptul că starea de "normalitate" a noului născut este condiționată de succederea corectă, "neinfluențată" a următoarelor etape de dezvoltare individuală: gametogeneza (la părinți) și constituirea zigotului (în urma fecundării gameților); primele stadii de diviziune ale zigotului și nidarea; organogeneza (embriogeneza); dezvoltarea intrauterină (perioada fetală).*
>
> *Circumstanțial, evoluția intrauterină este expusă influențelor nefavorabile (agresive) ale unor factori mezologici, efectele acestora decurgând din depășirea limitelor de toleranță individuală sau ale speciei; se creează, astfel, o situație de risc, cu perspectiva unei dezvoltări anormale a produsului de concepție, concretizată printr-un viciu de formă și (sau) funcție. Anomalia apărută permite, sau nu, supraviețuirea organismului.*

Frecvența malformațiilor congenitale oscilează, în aproape toate studiile statistice circumscrise tematic, între 2-3%. Aceste valori corespund situației constatată la naștere, în urma examenului clinic la nou-născuții vii sau morți. Cu privire la incidența cazurilor cu anomalii, au fost comunicate, însă, procente mai mari (3-5%), consecutiv investigațiilor sistematice asupra copiilor din primul an

de viață, sau aflați după acesta (3-5 ani). Mai mult, în conformitate cu diferite aprecieri, există o tendință de creștere a frecvenței defectelor congenitale în populație.

Malformațiile constituie una din cauzele importante ale mortalității infantile: 17% dintre cei afectați dispar prin deces în prima lună după naștere, iar 21-25% au aceeași soartă în cursul primului an de viață.

Avortarea unor produși de concepție este datorată, evident, acelorași cauze; aproximativ 60% dintre embrionii neviabili eliminați spontan prezintă anomalii anatomo-structurale.

Incidența diferitelor tipuri de malformații se exprimă prin valori inegale. Mai frecvent, sunt afectate membrele (circa 30% dintre cazuri); apoi, în ordinea descrescătoare: aparatul cardio-vascular (20%), aparatul genito-urinar (15%), fața (10%), aparatul digestiv (8%), sistemul nervos central ș.a.

Unele abateri de la constituția morfologică normală apar mai frecvent la un sex. La băieți, de pildă, predomină anomaliile sistemului circulator, ale aparatului uro-genital, fisurile labio-maxilo-palatine etc.; la fete, în proporție mai accentuată, se manifestă luxația congenitală de șold, anencefalia, spina bifida ș.a.

În general, malformațiile au o distribuție neuniformă, incidența acestora fiind superioară în unele grupuri populaționale, care ocupă un areal geografic anume. Defectele de tub neural (hidrocefalia, anencefalia, spina bifida) sunt mai frecvente (1:300 nou-născuți) în anumite comunități umane din Marea Britanie și rare în Europa continentală (1:6000 nașteri); o situație, posibil, datorată frecvenței particulare a unor gene alele în populația la care se face referință.

Factorii ne-lipsiți de rol la producerea malformațiilor congenitale sunt, în general, numeroși, diferiți ca natură. Unele anomalii sunt condiționate genetic (prin mutație genică sau anomalie cromosomică), altele sunt determinate de agenți exogeni (fizici, chimici sau biologici) ori produse ca rezultat al interacțiunii între factori genetici și de mediu (etiologie multifactorială).

Cauzele endogene (g e n e t i c e) sunt răspunzătoare pentru apariția a cel puțin 15-20% din totalul malformațiilor congenitale; cei mai mulți dintre "factorii" determinanți constituie efecte ale mutațiilor.

> *Acondroplazia, disostozele cranio-faciale, brahiodactilia, luxația congenitală de șold, sindromul Marfan ș.a., sunt, fiecare, condiționate de o singură genă mutantă, cu transmitere dominantă autosomală.*
>
> *Dintre malformațiile condiționate de gene cu transmitere recesivă — de altfel, foarte numeroase — amintim: unele anomalii ale membrelor, nanismul distrofic, unele microcefalii ș.a. O formă de*

hidrocefalie, de pildă, este determinată de o genă recesivă gonosomală, altă formă, de o genă recesivă autosomală etc.

Anomaliile cromosomice numerice și structurale (neechilibrate) sunt cauza unor sindroame plurimalformative, ceea ce impune, în astfel de situații, investigații citogenetice.

Un rol semnificativ recunoscut în generarea unor forme "anormale" de expresie somatică îl are complexul factorilor n e-g e n e t i c i; aceștia sunt implicați în producerea a aproximativ 10-15% din totalul defectelor anatomice sau funcționale manifeste.

Dintre f a c t o r i i f i z i c i, r a d i a ț i i l e i o n i z a n t e *au efect teratogen cert. Acestea pot provoca moartea precoce a embrionului sau pot fi cauza producerii unor malformații majore la produșii de concepție: microcefalie, anomalii scheletice (vertebrale, ale membrelor), anomalii oculare, anomalii ale sistemului nervos central ș.a. La copiii ai căror mame au fost iradiate, din motive diverse, în perioada de sarcină, se creează condiții favorabile de manifestare a deficitului mental.*

Riscul teratogen este direct proporțional cu doza de radiații primită de embrion. În plus, consecințele iradierii depind de: modul de administrare (acut sau cronic), stadiul de dezvoltare a embrionului sau fătului, natura radiațiilor. Efectul perturbator al agentului se manifestă la doze variabile, dar diferențiat, în întreaga perioadă de dezvoltare intrauterină.

Din prudență, deci, este recomandabilă evitarea investigației radiologice a femeii cu sarcină în evoluție, cu deosebire înainte de săptămâna a 20-a, când orice iradiere exploratorie este potențial teratogenă.

Lista *produșilor chimici* — naturali sau sintetizați — aflați în utilizare umană, este extrem de bogată. Mulți dintre aceștia au, prin implicare circumstanțială, efecte malformative. Un număr relativ restrâns au acțiune "sigur" teratogenă. Alții sunt doar "probabil" sau "posibil" teratogeni.

H o r m o n i i a n d r o g e n i *(testosteron), unele progestative de sinteză au efect masculinizant asupra fătului de sex feminin.*

C o n t r a c e p t i v e l e *de sinteză, utilizate la începutul sarcinii, par a provoca malformații caracteristice: vertebrale, anale, cardiace, ale extremităților ș.a.*

Unele medicamente antitiroidiene *(tiouracil, propiltiouracil), administrate în perioada de evoluție a sarcinii, constituie cauza apariției unor semne sugestive de hipotiroidism și înapoiere mentală la copil.*

Medicamentele anticonvulsivante *au efect sigur sau probabil teratogen: 30% dintre produșii de concepție ai femeilor care au utilizat fenitoin vor prezenta malformații cranio-faciale (microcefalie, despicătură labio-palatină, urechi jos inserate ș.a.) și ale extremităților; trimethadionul condiționează apariția unui sindrom caracterizant prin malformații cranio-faciale multiple și severe, despicături labio-palatine, tulburări de creștere, tulburări psihomotorii ș.a.*

Medicamentele psihotrope *sunt considerate potențial teratogene, ca urmare a faptului că, uneori, au fost observate malformații cerebrale și cardiace la copii ai căror mame au utilizat barbiturice în perioada de sarcină.*

Dintre antibiotice, *tetraciclina poate determina hipoplazia smaltului dentar, iar streptomicina provoacă leziuni ale nervului acustic și surditate.*

Pentru satisfacerea aceluiași interes, au fost comunicate rezultatele unor observații potrivit cărora fumatul *excesiv practicat în timpul gestației favorizează producerea avorturilor spontane, provoacă nașteri premature, determină hipotrofie mai mult sau mai puțin importantă.*

Acoolul etilic *reprezintă un agent a cărui efecte nefavorabile asupra dezvoltării produsului de concepție sunt recunoscute, semnificative; copiii născuți de mame alcoolice prezintă, în mod caracteristic: hipotrofie pre- și postnatală, anomalii faciale, înapoiere mentală ("sindromul de alcoolism fetal"); uneori, aceștia pot avea: microcefalie, hidrocefalie, malformații cardiace ș.a. Creșterea este deficitară. În timp, apar tulburări comportamentale.*

Dincolo de aceste situații prezentate, lista agenților medicamentoși și de natură chimică, a căror implicare în procesualitatea malformativă apare semnificativă, poate fi continuată. În perioada mai recentă, a dobândit credit ideea despre efectele specifice ale unor produși chimici care, utilizați de femeie la începutul sarcinii, capătă valoarea unor factori de risc pentru tulburări de comportament la copiii care îi va avea. Din categoria agenților la care ne referim, fac parte: alcoolul etilic, anticonvulsivantele (hidantoină, trimethadion) ș.a. Aceste substanțe sunt cunoscute ca *teratogeni comportamentali.*

Deși, în general, confirmarea efectelor embrio-toxice a numeroși produși chimici necesită investigații suplimentare, evitarea sau limitarea utilizării medicamentelor, cert ori posibil teratogene, totodată, evitarea utilizării alcoolului, renunțarea la fumat și consum excesiv de cafea, în perioada de sarcină, reprezintă recomandări care, în mod necesar (obligatoriu), trebuie respectate.

Evoluția normală a dezvoltării embrionare individuale poate fi perturbată inclusiv prin influența unor *factori biologici*. Deși numărul agenților infecțioși din ambient este considerabil, doar intervenția unora dintre aceștia se dovedește a avea efecte defavorabile asupra procesului de organogeneză.

Virusul rubeolei, *de pildă, poate determina apariția unor anomalii somatice variate. Riscul de producere și incidența acestora depind de perioada de dezvoltare a embrionului expus acțiunii agentului exogen.*

Mulți dintre copiii născuți de mame a căror infecție cu virus s-a produs în primele săptămâni de sarcină se vor naște cu surditate, cataractă, malformații cardiace; în plus, ei pot prezenta și alte tipuri de anomalii oculare (microftalmie, corio-retinită), defecte dentare, microcefalie cu înapoiere mentală ș.a. Consecințele teratogene ale acțiunii factorului biologic se reduc treptat în lunile de sarcină care urmează. Odată cu maturarea produsului de concepție, se menține totuși, riscul pentru stări lezionale a structurilor nervoase centrale.

Infecția cu virusul incluziunilor citomegalice *are unele efecte similare cu cele evocate anterior (microcefalie, malformații oculare, calcificări cerebrale, leziuni ale sistemului nervos central ș.a.). Uneori, este constatată moartea fătului. S-a remarcat, totodată, faptul că dintre copiii infectați în cursul perioadei de viață intrauterină, mulți sunt deficitari mental sau prezintă surditate, de gravitate variabilă.*

Virusul herpetic *cauzează, uneori, moartea embrionului sau, ca factor teratogen, provoacă microcefalie, anomalii oculare.*

Influență nefavorabilă asupra dezvoltării embrionare au, probabil, virusul variolei *(producând microcefalie cu atrofie corticală și, secundar, înapoiere entală, convulsii) și, posibil,* virusul gripal.

Toxoplasmoza *boală provocată de un parazit intracelular, se manifestă, deseori, sub formă asimptomatică la adult (mama). Consecințele "agresiunii" exercitate asupra organismului care se dezvoltă intrauterin sunt, de regulă, majore: o parte dintre embrioni*

sunt eliminați spontan; este, totodată, posibil a se naște copii cu tulburări neurologice, microcefalie sau hidrocefalie, anomalii oculare (cataractă, microftalmie, corio-retinită), calcificări cerebrale, convulsii, înapoiere mentală ș.a.

Se recunoaște faptul că nu este posibil a fi descris un tablou clinic caracteristic unei infecții oarecare, dar o cauzalitate de natură "biologică" poate fi suspectată ori de câte ori se constată asocierea unor (anumite) semne clinice: microcefalie sau hidrocefalie și deficit mental, anomalii oculare, anomalii viscerale (hepatosplenomegalie) ș.a.

9.7.2. Condiții de care depinde apariția malformațiilor congenitale

În general, producerea anomaliilor congenitale, ca urmare a acțiunii unor agenți de natură diferită, este dependentă de unele condiții.

Structura genetică, proprie organismului care se dezvoltă, este una dintre acestea; ea constituie baza reacției specifice la agresiunea exogenă. S-ar explica, astfel, diferențele existente între embrioni, în ceea ce privește nivelurile de vulnerabilitate și, totodată, variațiile de sensibilitate existente la specii diferite, față de acțiunea aceluiași agent teratogen. Rezultă, în consecință, riscul de a extrapola, la specia umană, rezultatele testelor specifice, în legătură cu unii "factori", realizate la animale de experiență.

Constituția genetică a embrionului, unică, diferită de a altuia, dar și de a mamei, asigură cadrul sensibilității și receptivității proprii acestuia la influențele nefavorabile externe.

Etapa de dezvoltare embrionară (*orarul embriologic*) reprezintă, deopotrivă, o condiție esențială, în raport de care se exprimă (și apreciază) efectele intervenției factorilor potențial teratogeni. Perioada maximei sensibilități — "cea mai critică" — corespunde organogenezei (15-60 zile); în context, fiecare organ își are intervalul, în timp, de nivel crescut al vulnerabilității (fig. 55).

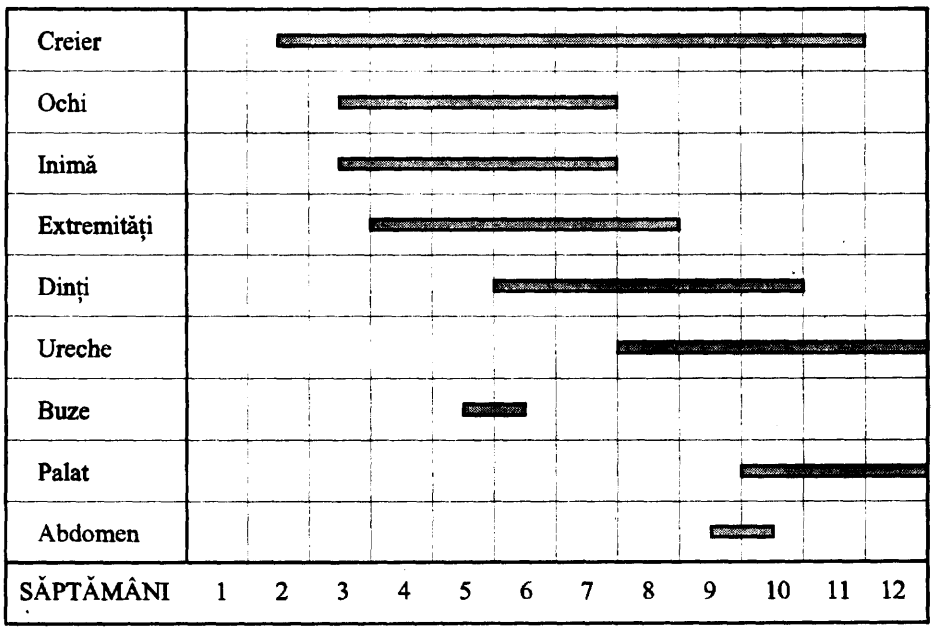


Fig. 55 - Orarul embriologic al speciei umane (după Milcu și Maximilian, 1966)

Efecte malformative apar, în general, doar când acțiunea agentului teratogen se exercită în prima parte a sarcinii (primele trei luni); după această perioadă, riscul perturbării organogenezei devine nesemnificativ.

Tipul anomaliei depinde, de regulă, de momentul agresiunii exogene; aceeași malformație poate fi condiționată de factori diferiți ca natură, dar care acționează în aceeași etapă a dezvoltării embrionare. Se găsește explicație, totodată, în legătură cu apariția unor tipuri diferite de anomalii, ca rezultate ale implicării aceluiași agent, în momente diferite ale embriogenezei; datorită acestui fapt, intervenția sa pare nespecifică.

În context general, este luat în considerație inclusiv rolul posibil/probabil îndeplinit de alte condiții; de pildă, starea fiziologică a mamei. Unele afecțiuni cronice, boli metabolice ș.a. pot determina, uneori, perturbări ale procesului de organogeneză; mamele diabetice nasc mai frecvent copii cu anomalii, a căror gravitate îi expune decesului etc.

Natura și doza agentului teratogen pot influența, de asemenea, tipul și severitatea anomaliei. Fiecare dintre factorii implicați determină un tablou malformativ aproape caracteristic: iradierea afectează, în special, sistemul nervos

central, influențează dezvoltarea normală a tractului genito-urinar, produce anomalii ale membrelor ș.a.; infecția cu virus rubeolic provoacă, mai frecvent, anomalii oculare (cataractă), surditate, tulburări cardiace ș.a.

Există o doză specifică, care determină efecte maxime; la alte grade de intensitate (mai reduse) ale agentului, consecințele pot fi minime sau chiar nule.

Nașterea unui copil malformat este percepută ca un eveniment dramatic; ea este echivalentă cu o situație care are ca ecou, de regulă, traumatisme psihice în familia afectată. Aceasta ar putea motiva unele conduite particulare, față de "caz", ale membrilor săi, cu probabilitatea de a influența conținutul deciziilor cuplului conjugal, în perspectiva unui nou act conceptional.

O asemenea situație existentă presupune, pe de o parte, implicarea adecvată, particularizată a personalului avizat, în programe de instruire (a aparținătorilor) sau asistență directă (a cazului), de altă parte, sprijin moral, consult și sfat în scop profilactic pentru cuplul parental.

Tentativa de restrângere a cadrului (general) de manifestare a malformațiilor congenitale este condiționată de întreprinderea unor măsuri corespunzătoare. Prevenirea apariției anomaliilor se proiectează ca o acțiune complexă, presupunând, cu prioritate: depistarea familiilor și persoanelor cu risc malformativ semnificativ, cunoașterea factorilor cu potențial teratogen și eliminarea sau evitarea acestora.

Identificarea familiilor și cazurilor afectate poate fi realizată, cu perspectivă de utilitate, în diferite momente ale existenței acestora. Acțiunea care se tentează are, adesea, suport conjunctural: de pildă, ca formă de răspuns la o solicitare adresată anterior constituirii cuplului conjugal — pentru aprecierea "încărcăturii genetice" a familiei — sau după producerea unui eveniment biologic particular — nașterea unui copil malformat. Abordarea procedurală este corespunzătoare situației: anchetă familială, investigație citogenetică (cariotip), investigații biochimice, altele. Sunt, fără îndoială, justificate, pentru intervenții specifice ulterioare: recunoașterea precoce a unei stări (anormale); stabilirea diagnosticului, prin observarea clinică a noului născut apoi a copilului mic.

Depistarea și eliminarea unor agenți/condiții care pot avea efecte nefavorabile asupra proceselor organogenetice presupune:

— cunoașterea, identificarea acestora;

— aprecierea potențialului "agresiv" al unor factori; cunoașterea condițiilor care favorizează apariția malformațiilor;

— recomandarea și aplicarea unor măsuri oportune destinate protejării femeilor înaintea sau în timpul sarcinii, în perspectiva asigurării evoluției normale a produsului de concepție etc.

9.7.3. Microcefalie

Microcefalia este o anomalie care constă în dezvoltarea insuficientă a craniului (2-3 deviații standard sub media corespunzătoare vârstei) (fig.56). Micșorarea de volum a cutiei craniene este secundară nedezvoltării cerebrale — astfel că, printr-un raționament cu sens schimbat, considerăm diametrul cranian redus ca un indiciu semnificativ al prezenței unui creier subdimensionat (microencefalie).

Fig. 56 - Copil cu microcefalie (col. C.P.G.)

O microcefalie accentuată implică existența unor leziuni cerebrale prenatale și postnatale precoce. Cauzele producerii acestora sunt multiple.

Apariția anomaliei este condiționată de factori genetici sau externi. În context clinic, ea se poate manifesta în două ipostaze:

• m i c r o c e f a l i a s i m p t o m — *se exprimă în cadrul unor boli sau sindroame particulare, caracterizate printr-un tablou clinic polimorf.*

Lista maladiilor — de natură genetică sau exogenă — care comportă o microcefalie este extinsă; între acestea, unele entități patologice determinate de anomalii cromosomale — sindromul "cri du chat" (deleție a brațului scurt al cromosomului 5), sindromul Down (trisomie 21), sindromul Patau (trisomie 18), sindromul 18q ș.a. — sau condiționate de o mutație genică — fenilcetonurie, sindromul Seckel, sindromul McKusic, sindromul Meckel ș.a.

Microcefalia, asociată cu alte malformații, poate constitui inclusiv rezultatul acțiunii unor factori teratogeni (externi), ca de pildă: radiații ionizante, infecții în cursul gestației (cu: virus rubeolic, virus herpetic, virus care provoacă boala incluziunilor citomegalice ș.a.), alcool etilic, avitaminoze etc.

• microcefalia sindrom — *se manifestă într-un context cauzal diferit: genetic (microcefalia "primitivă") sau ne-genetic (microcefalia secundară, exogenă). Ea poate fi, astfel, rezultatul unei mutații genice cu transmitere recesivă autosomală. Această situație este asociată, frecvent, cu un indice crescut de consanguinitate a genitorilor. Alte microcefalii sunt determinate poligenic și au, de regulă, caracter familial.*

De altă parte, efecte detrimentale asupra dezvoltării cerebrale a fătului pot avea traumatismele în cursul gestației, anoxia intrauterină sau neo-natală, malnutriția severă în copilăria mică ș.a.

Prognosticul genetic pentru microcefaliile simptom este direct legat de natura etiopatogenetică a sindromului sau bolii în cadrul căreia se manifestă anomalia cranio-cerebrală.

Corectitudinea aprecierii asupra riscului de reapariție în familie a microcefaliei sindrom este condiționată de posibilitatea de a recunoaște categoria căreia aparține anomalia: primitivă (genetică) sau secundară (exogenă). Pentru a realiza aceasta, se recurge la criterii stabilite de diferențiere.

Frecvent, microcefalia se asociază cu deficit mental, statistic proporțional cu gradul subdezvoltării creierului; apropierea de nivelurile capacităților intelectuale normale constituie excepții. Întârzierea mentală este variabilă ca intensitate — de la moderată, de regulă, până la profundă.

Copiii cu microcefalie sunt integrați, obișnuit, în grupul elevilor instruiți în școli speciale.

CAPITOLUL X

SEXUALIZARE UMANĂ

10.1. FENOMENOLOGIE. ETAPE

Transmiterea informației genetice, variabilitatea — care este stabilită prin procese de combinare și recombinare a materialului genetic — exprimarea capacității adaptative a indivizilor, amplificarea numerică a populației etc., sunt asigurate prin mecanismul reproducerii. Diferențierea sexuală a organismelor apare ca o realitate, în contextul fenomenului reproductiv. Apartenența la un sex exprimă aspectul concret al modului în care sunt distribuite, la indivizi, elementele unui anumit complex de caractere diferențiatoare, masculine și feminine.

În esență, procesul (normal) de sexualizare constă în realizarea unui ansamblu de caractere sexuale — morfologice, fiziologice, psihice și comportamentale — care contribuie la formarea gameților, fecundare, dezvoltarea unui produs de concepție.

În acest cadru procesual se realizează: *determinismul sexual* și *diferențierea sexuală.*

Cel întâi numit complex fenomenologic se referă la constituirea sexului genetic specific și formarea gonadelor. În cel de-al doilea, se disting mai multe etape: diferențierea organelor genitale interne (gonoductelor); formarea organelor genitale externe; stabilirea identității sexuale și rolului sexual; maturarea pubertară a caracterelor sexuale secundare; menținerea la adult a funcției germinale și capacității de a asigura concepția.

Sexualizarea implică doar anumite elemente morfologice ale organismului, "sexualizabile"; acestea, înainte de a fi modelate, corespunzător unui sex sau altul, sunt, structural și ca potențial evolutiv, ambivalente.

Sexualizarea reprezintă, în ansamblu, un fenomen complex, a cărui exprimare începe din momentul fecundării și are finalitate după pubertate; o etapă condiționează realizarea etapei următoare. Procesul are un curs progresiv, desfășurându-se din aproape în aproape, evenimentele specifice succedându-se după un program precis integrat în timp (fig.57).

În cadrul evolutiv al sexualizării normale se realizează:
· *sexul genetic* — exprimat prin formula gonosomală: XX sau XY.

El se stabilește în momentul fecundării: setul cromosomal al ovulului (23,X) se "unește" cu cel al spermatozoidului (23,X sau 23,Y), constituindu-se, astfel, perechea de cromosomi sexuali (XX sau XY), care definesc sexul genetic al zigotului și, deci, al individului.

· *sexul gonadic* — indicat de existența gonadei unisexuate (testicul sau ovar), provenită dintr-o formațiune cu structură potențial ambivalentă (progonada).

Gonada masculină se diferențiază mai precoce, în embriogeneză, (săptămânile 6-9) și începe să secrete hormoni. Ovarele se formează mai târziu (săptămânile 18-20), fără a avea o producție hormonală semnificativă.

Sexul gonadic este condiționat de cromosomii de sex. Prezența cromosomului sexual Y este indispensabilă pentru formarea gonadei masculine, indiferent de numărul de cromosomi X existenți (vezi sindromul Klinefelter). În absența acestuia, se formează spontan ovare; pentru a fi funcționabile, este necesară prezența ambilor gonosomi X (vezi sindromul Turner).

Apariția gonadelor este condiționată, deci, genetic. Mediul nu poate influența procesul, în sensul de a modifica (inversa) structura și implicit funcția gonadei.

· *sexul genital intern* — corespunzător etapei în care se formează organele genitale interne. Acesta este "expresia" sexului gonadic.

Gonoductele provin din canalele Wolff și Müller, prezente inițial la ambele sexe. Diferențierea unisexuată se realizează după luna a doua de existență a produsului de concepție: canalul Müller evoluează, spontan și pasiv, către structuri feminine (trompe, uter, partea superioară a vaginului); canalul Wolff se "masculinizează",

printr-un proces activ, sub influența hormonilor testiculului fetal, formându-se structuri specifice sexului masculin.

Planul embrionar de bază al sexualizării, la mamifere și om, este înnăscut feminin; virilizarea este controlată de hormoni specifici.

· *sexul genital extern* — stabilit ca urmare a diferențierii unisexuate a organelor genitale externe. În funcție de anatomia acestora, un copil este considerat fată sau băiat — i se atribuie un sex social.

Organele genitale externe se structurează dintr-un element inițial ambivalent, bipotențial: la bărbat, în luna a IV-a intrauterină sub acțiunea unui hormon specific (dihidrotestosteron), se produce o diferențiere în sens masculin; organele genitale externe la fătul feminin se formează în luna a V-a, spontan, fără nici o intervenție hormonală.

Orice dereglare produsă în sinteza hormonului androgen (testosteron), transformarea (în dihidrotestosteron) sau recepția sa, va avea efecte perturbatoare asupra procesului normal al virilizării, cu consecințe semnificative în plan clinic și psihocomportamental. Excesul hormonal, provocat accidental, va influența în sens nefavorabil sexualizarea fătului de sex feminin, determinând "virilizarea", în grade diferite, a acestuia.

· *sexul psihologic și comportamental* — corespunzător cadrului de stabilire a "identității" sexuale și comportamentului sexual; constituie sexul pe care și-l recunoaște un individ.

Diferențierea sexuală neuro-comportamentală are loc, probabil, perinatal; în centrii nervoși specializați se "decide" comportamentul specific unui sex sau altul.

Relativ precoce, în evoluția individuală (la vârsta de 2-3 ani), se edifică conștiința asupra apartenenței la un sex. Așadar, recunoașterea *identității sexuale* reprezintă premisa unui model comportamental structurat corespunzător sexului respectiv. Un anumit comportament sexual se formează prin interacțiunea unor factori constituționali cu condițiile oferite sau "căutate" ale ambientului.

Determinarea și diferențierea morfo-funcțională a sistemului nervos central sunt controlate de factori genetici. Factorii endocrini exercită, pre- și postnatal, o influență specifică asupra structurilor nervoase: testosteronul realizează "masculinizarea" hipotalamusului și scoarței cerebrale (creșterea sensibilității și a receptivității pentru anumite tipuri de informații). Scăderea (la bărbați) sau excesul (la femei) cantitativ a hormonilor androgeni, perturbarea receptării acestora,

dereglările funcționale — datorate unor cauze organice, în perioada diferențierii structurilor nervoase — pot determina modificări esențiale ale activității sexuale: hipo- sau homosexualitate.

În urma experiențelor realizate cu animale de laborator, s-a demonstrat că hipotalamusul este implicat în comportamentul sexual.

Studiile morfometrice comparative — care au avut ca obiect grupele celulare din regiunea anterioară a hipotalamusului uman — par a fi ajuns la dovada că homosexualitatea masculină este un fenomen biologic.

Recunoașterea și declararea sexului social al copilului, consecutiv momentului nașterii, va "statua" condiția civilă a fiecărui individ, acesta aparținând unuia din cele două sexe. Un întreg complex de influențe, corespunzător identității stabilite prin considerente anatomice, va contribui la edificarea și consolidarea unui fond ideatic și structurilor comportamentale, evident specifice. Acestea au semnificație, ca finalitate într-o evoluție stadială, pentru exprimarea unui comportament sexual normal.

De aceea, instruirea defectuoasă, modelele eronate — oferite, cu deosebire, în primii ani ai copilăriei — pot avea efecte perturbatoare asupra fenomenului sexualizării psiho-comportamentale.

· *sexul pubertar* — coincide cu perioada (14-16 ani) în care organismul își "întregește" norma de sexualizare.

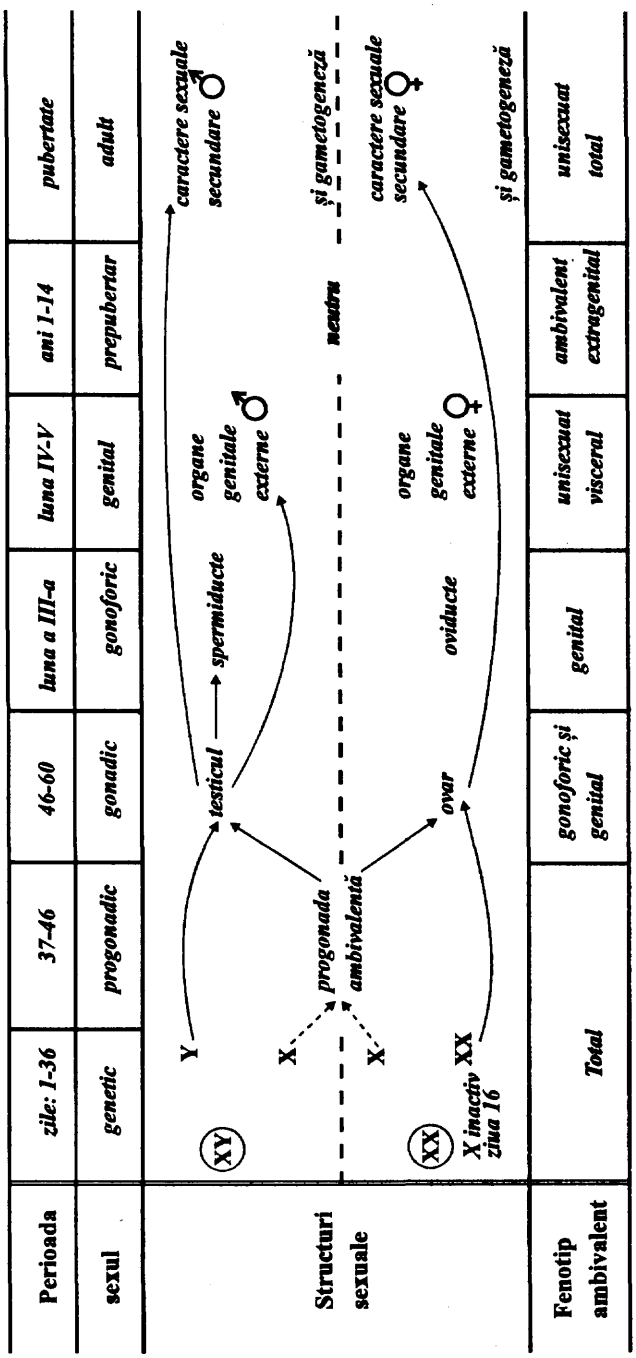


Fig. 57 — Etapele sexualizării normale umane (după Zaharia, 1973)

Hormonii sexuali sunt contributori efectivi la exprimarea caracterelor sexuale secundare, diferențiate la cele două sexe: dezvoltarea sânilor, pilozitatea axială și pubiană, apariția și ciclicitatea menstrelor, dispunerea țesutului adipos (caracteristic), la femei; dezvoltarea organelor genitale externe, pilozitatea facială și corporală (cu repartizare caracteristică), dezvoltarea musculaturii, modificarea timbrului vocii ș.a., la bărbați.

Cunoașterea mecanismelor și etapelor procesului normal de sexualizare constituie (conjunctural) o premisă esențială pentru exprimarea corectă a diagnosticului, pentru posibilitatea de a calcula și comunica valoarea și semnificația riscului de recurență, pentru adoptarea unei conduite specifice și diferențiate, în situații particulare, față de indivizii afectați și familiile acestora.

10.2. TULBURĂRI ALE PROCESULUI DE SEXUALIZARE

Categoria de tulburări la care ne referim, pentru care, de regulă, este utilizat termenul de *intersexualități*, are ca bază defecte ale determinismului și diferențierii sexuale.

Perturbările "eterminismului" (în etape corespondente sexului genetic și sexului gonadic) implică, obligatoriu, o anomalie gonadală; ea apare efectiv în *hermafroditismul adevărat.* Această stare intersexuală se caracterizează prin coexistența ambelor tipuri (de structuri) gonadale — testicule și ovare — la același organism.

Hermafroditismul adevărat este, practic, cea mai rară formă de intersexualitate umană.

Constituția genetică a celor afectați este, în general, polimorfă; la cazurile descrise clinic s-au identificat următoarele configurații cromosomale (gonosomale): 46,XX sau 46, XY; 46,XX/46,XY. De aceea, explicațiile cu privire la originea anomaliei nu se remarcă prin unicitate.

Posibil, o parte dintre hermafrodiții cu XX dețin genele masculinizante ale unui fragment din cromosomul Y, translocat pe alt cromosom; ele ar controla formarea țesutului testicular. În altă situație, organismul constituit din celule distincte genetic (cu XX și cu XY) ar putea rezulta din fecundarea dublă a unui ovul cu doi nuclei, de doi spermatozoizi — unul cu X altul cu Y — sau din fuziunea a

doi zigoți diferiți citogenetic (prin cuplul gonosomal). Tulburarea ar putea reprezenta, totodată, efectul mutației specifice a unei gene.

Tipul gonadei pe care o posedă persoana afectată poate constitui un element al criteriologiei clasificării, în cadrul de reprezentare clinică. În funcție de aceasta, hermafroditismul, ca formă, este considerat:

· lateral: de o parte testicul de cealaltă ovar;

· unilateral; gonadă unisexuată (testicul sau ovar) de o parte, ovotestis de partea opusă;

· bilateral: ovotestis de ambele părți.

Aspectul anormal, ambiguu, al organelor genitale externe este o particularitate care atrage, în primul rând, atenția, la naștere sau foarte precoce la copil. În cele mai multe dintre situațiile existente, este declarat sexul civil masculin, recunoscându-se, totodată, anomaliile genitale prezente (criptorhidie, hipospadias).

La pubertate, pot apare fenomene de feminizare (sâni) sau masculinizare.

În legătură cu unele perturbări care pot surveni în cadrul procesului de "diferențiere" sexuală (formarea organelor genitale interne și organelor genitale externe), acestea nu se exprimă, de regulă, inclusiv prin defect gonadal. Tulburările în cauză sunt cunoscute sub denumirea de *pseudohermafroditisme.*

La aceste forme de intersexualitate, sexul genetic și sexul gonadal sunt concordante: indivizii cu XY au testicule, iar persoanele cu XX posedă ovare. Organele genitale interne și (mai ales) organele genitale externe prezintă, însă, ambiguități cu grade diferite de exprimare, aspectul celor din urmă menționate făcând dificilă pronunțarea asupra sexului civil al copilului; situația particulară este determinată de masculinizarea incompletă a unui făt de sex masculin sau virilizarea celui de sex feminin.

"Tipul" de pseudohermafroditism (PH) este recunoscut (și indicat) după caracterul sexului genetic și natura gonadei. Funcție de aceste elemente, se descriu:

· *pseudohermafroditisme masculine* (PHM) — cu sex genetic masculin (XY) și gonadă masculină (testicul); organele genitale externe au aspect feminizat sau ambiguu.

· *pseudohermafroditisme feminine* (PHF) — cu sex genetic feminin (XX) și gonadă feminină (ovar); organele genitale externe au diferite grade de masculinizare.

Pseudohermafroditismul masculin include tulburări "specifice", cu un fond morfo-anatomic heterogen. După modul de expresie în sfera genitală, acestea aparțin uneia din următoarele categorii:

PHM cu organe genitale externe feminine;

PHM cu organe genitale externe ambigui;

PHM cu organe genitale externe masculine.

După toate probabilitățile, majoritatea acestor forme de reprezentare clinică sunt condiționate genetic de mutații independente, perturbările producându-se în etape diferite ale procesului de diferențiere.

Intersexualitatea de acest tip se manifestă ca urmare a insuficienței hormonale (androgeni), tulburărilor de receptare a hormonilor, influenței factorilor antiandrogenici. Aceste condiții conduc la anormalități legate de sexualizare; incapacitatea unei masculinizări corecte antrenează procesul de feminizare spontană.

> Sindromul testicului feminizant *(sindrom Morris) reprezintă una din cele mai frecvente situații de intersexualitate umană (1:10.000). Defectul de sexualizare poate fi identificat, uneori, la mai mulți membri (frați) ai familiei. La aceștia, cariotipul are configurația normală masculină (46,XY), iar gonadele (testicule) sunt concordante cu sexul genetic.*
>
> *Aspectul somatic general este de tip feminin: proporțiile corporale, repartizarea țesutului celular subcutanat, conformația organelor genitale externe, dezvoltarea sânilor ș.a. Aparent, lipsesc elementele sugerative ale unei intersexualități. Unele particularități fiziologice (amenoree primară) justifică stabilirea tardivă, postpubertară, a diagnosticului.*
>
> *Sindromul este condiționat de o deficiență a receptorilor pentru hormoni androgeni.*

Pseudohermafroditismul feminin ("femei masculinizate") reprezintă o stare intersexuală "provocată" prin prezența unei cantități excesive de hormoni androgeni, în etapa embriogenetică a fătului de sex feminin.

Reactivitatea organelor țintă variază în cursul dezvoltării individuale. De aceea, nivelurile de gravitate ale anomaliei genitale (masculinizare) par a depinde, în exprimare, de vârsta produsului de concepție în momentul influenței hormonale. Tipul hormonului, capacitatea organismului de a-l metaboliza, durata expunerii condiționează, de asemenea, producerea efectelor. Acestea din urmă apar mai pronunțate dacă factorii/condițiile și-au exercitat influența înainte de săptămâna a 12-a a organogenezei.

Supradozajul androgenic nu are consecințe modificatoare asupra organelor genitale ale embrionului masculin.

Hormonii au proveniență fie endogenă — datorită: hiperplaziei congenitale a suprarenalelor, existenței unor tumori virilizante a suprarenalei sau tumori ovariene virilizante — fie exogenă — prin utilizarea unor produși care conțin hormoni masculini, în perioada de sarcină.

Tulburări ale diferențierii organelor genitale externe feminine pot fi cauzate, deopotrivă, prin influența unor produși chimici din categoria progestativelor de sinteză (progesteron ș.a.).

Intersexualitățile constituie o categorie de tulburări somatice cu implicații complexe — medicale, sociale, în plan psihologic — ceea ce presupune o angajare specifică, nuanțată, oportună, conjugată din partea specialiștilor cu competențe diferite: pediatru, chirurg, endocrinolog, genetician, psiholog.

Se înțelege că, în raport cu situația evocată, imprecizia în stabilirea sexului social prefigurează dificultăți în perspectiva integrării satisfăcătoare în societate a persoanei afectate. De altfel, decizia în delimitarea cadrului clinic constituie o condiție, esențială, pentru tentarea unor rezolvări favorabile; erorile diagnostice au, de regulă, efecte detrimentale asupra individului — în plan social (marginalizare) și psihic (reacție motivată în raport cu anormalitatea sa).

Perspectivele ameliorative, funcționale ale unor persoane intersexuate pot fi apreciate în urma analizei rezultatelor explorărilor specifice, completate cu intervenții specializate, clinice și paraclinice. Aceasta presupune, între alte condiții, depistarea precoce a anomaliei.

Pentru tentativa de pronunțare diagnostică, prioritară apare stabilirea sexului genetic, condiție realizată prin studiul cromatinei sexuale și efectuarea cariotipului.

Dozările hormonale, integrate într-un cadru explorator larg, se execută cu scopul de a evidenția tipul și natura defectului, generatoare a tulburării de sexualizare, asocierea cu alte defecte (malformații ale aparatului urinar).

Ancheta familială este justificată în perspectiva identificării unor cazuri cu tulburări similare în familia probandului.

Când șansele reparatorii sunt apreciate ca favorabile, se recurge la intervenție chirurgicală, realizabilă în limitele posibilităților în

domeniu. Gestul de corecție va fi întreprins precoce (între 1-4 ani) și orientat spre cea mai "bună" rezolvare (de pildă, dacă intersexuatul nu poate deveni un bărbat aproape normal, chiar dacă configurația sa gonosomală este masculină (XY), el va fi "dirijat" spre sexul opus).

Terapeutica hormonală este utilizată, deopotrivă, diferențiată cazuistic și situațional, în scopuri corective.

CAPITOLUL XI

PROFILAXIA TULBURĂRILOR CU SUBSTRAT GENETIC

Fără îndoială, justificarea unei atitudini cu finalitate limitativă, în legătură cu tulburări "genetice" sau parțial genetice, are ca suport recunoașterea cadrului potențial de manifestare a acestora; adică, nu doar ca entitate individuală, boala se poate exprima ca fenomen familial. Inițiativele cu scop profilactic corespund, între altele, unei necesități sociale, cu cât mai mult se constată că, "... pe când horticultorii și zootehnicienii au congrese unde se discută și se studiază problemele ameliorării speciilor vegetale și animale, numai rasa umană se reproduce în continuare la întâmplare" (A. Pinard).

În ansamblu, cunoașterea factorilor și condițiilor determinante sau favorizante pentru apariția tulburărilor, cu intenția eliminării sau evitării lor; identificarea/depistarea indivizilor, cuplurilor și familiilor cu risc genetic crescut, susceptibile a dezvolta o tulburare genetică sau în cadrul cărora se moștenește aceasta; recunoașterea exactă a naturii tulburării și a modului său de transmitere, reprezintă, deopotrivă, coordonate ale unei înțelegeri și acțiuni de prevenție organizate.

Am putea spune că interesează, în măsură semnificativă și în acord cu intențiile declarate, aspectele esențiale privind fondul biologic al genitorilor, condițiile sociale și economice de existență, structura psiho-afectivă familială. Apare evident că, în cadrul general, dar cu deosebire în cel la care ne raportăm, angajarea profilactică are un caracter complex.

Pentru aceasta, evitarea sau reducerea numărului și incisivității surselor mutagene este una dintre măsuri, aplicabilă, însă, în proporție limitată; mulți dintre factorii mutageni aparțin, de altfel, condițiilor actuale ale civilizației umane.

Împiedicarea transmiterii genelor anormale la descendenți trebuie considerată ca o acțiune activă, cu ecou social. Ea are semnificația unei măsuri de *eugenie negativă.*

> *Din punct de vedere medical, eugenia ar avea ca scop reducerea frecvenței mutațiilor nefavorabile și, deci, diminuarea incidenței purtătorilor. Sterilizarea indivizilor cu tulburări genetice, întreruperea cursului sarcinii la femei afectate sau cu risc de a naște copii afectați, descurajarea intențiilor maritale a unor persoane cu boli ereditare etc., reprezintă propuneri, uneori finalizate, subordonate motivațiilor evocate mai sus.*
>
> *Sterilizarea, ca măsură de interes profilactic, a fost legiferată în unele țări, pentru intervenție fiind recomandate, în special, persoane cu deficit mental sau tulburări neuro-psihice (epilepsie); operațiunea se face, însă, cu participarea (consimțământul) celui în cauză.*
>
> *Deși acțiunea nu rezolvă întreaga problematică pentru care a fost proiectată — având în vedere unele aspecte obiective: imposibilitatea de a depista toți purtătorii de genă anormală, penetranța incompletă a genei, apariția unor mutații noi, neprecizarea semnificației determinative a factorilor etc. — ea reprezintă, totuși, o intenție care aparent corespunde unei necesități.*

> *Utilizată ca motivație pentru apărarea purității populației (germane) și aplicată, în consecință, prin eliminarea indivizilor considerați tarați, eugenia, ca măsură de ameliorare și păstrare a calităților biologice umane, a fost compromisă prin subordonarea ei unor concepte cu conținut rasial.*

Acelorași deziderate majore corespunde interzicerea căsătoriei (legiferată în unele țări, din Europa și America) între persoane cu tulburări severe din spectrul psihopatologic.

Rezolvările cele mai importante în strategia profilactică a bolilor genetice corespund proiectului de detectare a heterozigoților, adică a purtătorilor de genă mutantă recesivă. De regulă, anomalia genetică nu se exprimă fenotipic, posesorul materialului genetic "afectat" fiind aparent normal. Unele semne clinice minore sau modificări biochimice apar sugerative în legătură cu condiția genetică particulară a persoanei.

> *Grupul erorilor înnăscute ale metabolismului prezintă, din acest punct de vedere, un interes justificat; la heterozigoți, activitatea*

enzimatică are nivel intermediar, între aceea care asigură starea de normalitate respectiv aceea care provoacă tulburarea (la homozigoți). Totuși, frecvența (particulară) redusă a dismetabolilor justifică neangajarea unei investigații de masă, decât cu unele excepții (fenilcetonurie, de pildă; sau în anumite grupuri etnice).

În cele mai multe situații, heterozigoții sunt descoperiți întâmplător. Nașterea unui copil anormal, cu o tulburare determinată de o genă recesivă, confirmă, însă, starea genetică a părinților în raport cu situația prezentată. Pentru acest cuplu genitor, evident, există riscul (statistic) ca unul din patru produși de concepție să fie afectat.

Dar, în general, șansa ca persoana heterozigotă pentru o genă mutantă să realizeze un cuplu cu o persoană heterozigotă pentru "aceeași" mutație este redusă; riscul de întâlnire a purtătorilor unei aceleiași gene crește, însă, în căsătoriile consanguine, fiind favorizată, astfel, apariția homozigoților (afectați). Evitarea constituirii unor asemenea cupluri, având în vedere consecințele, se alătură altor măsuri de prevenție.

Analiza minuțioasă a familiei (istoria familială), reprezentarea arborilor genealogici oferă, adesea, informații utile, prefigurări asupra unor aspecte privind constituția genetică a membrilor înrudiți biologic.

De regulă, investigația citogenetică se inițiază după"consumarea faptului" — apariția unui copil afectat, datorită unei anomalii cromosomice. Devin, astfel, posibile unele relevări asupra configurației cromosomale parentale, cu șanse de a asigura o perspectivă profilactică.

Anomaliile numerice ale cromosomilor reprezintă consecințe ale unor accidente (de disjuncție) sporadice, și, de regulă, irepetabile. Producerea acestora este imposibil de anticipat, în perspectiva unui beneficiu, mai ales pentru cuplurile tinere. Unele supoziții, privind valoarea crescută a riscului de a surveni evenimentul, se fac în legătură cu vârsta avansată a mamei. Atitudinea care se adoptă decurge din această situație.

Problematică apare, însă, profilaxia anomaliilor cromosomale structurale, unde "cazurile" provin, de asemenea, din părinți fenotipic normali, dar purtători ai unor modificări citogenetice echilibrate.

Aproximativ 5% dintre copiii cu sindrom Down au o configurație cariotipică particulară, cromosomul supranumerar 21 aflându-se translocat pe un cromosom din grupa D sau G. Prima dintre anomalii (evocate) este moștenită, de regulă, de la mamă. Cuplul (cu un

membru "purtător") poate avea patru tipuri de copii, citogenetic și fenotipic diferiți (v. figura 36).

În legătură cu alte tipuri de translocații, care s-au produs la genitori, riscurile pentru descendenți sunt corespunzătoare modului cum s-a realizat disjuncția cromosomilor în gametogeneză respectiv a combinațiilor cromosomale din momentul fecundării.

Riscul recurenței în descenta unui cuplu citogenetic normal este semnificativ redus (1-2%), practic neglijabil.

În consecință, pentru scopuri preventive, stabilirea configurației cromosomale a parentalilor unui copil afectat (sindrom Down, de pildă) se impune cu necesitate.

Aprecierea (calcularea) riscului de apariție a unui copil cu anomalie, posibilă prin investigații intrafamiliale, satisface o latură a problemei, lipsită, însă, de conotații în context clinic. Unele angajări specifice au ca obiectiv anticiparea manifestărilor clinice determinate de conjunctura genetică particulară, respectiv defectul biochimic primar, în sensul prevenirii acestora. Este evident că precocitatea unor acțiuni de "depistare" a genotipului modificat, de previziune asupra efectelor primare sau secundare, au perspective de rezolvare favorabilă prin inițiative adecvate (asistență, regim, tratament).

Prin *amniocentază* este posibilă detectarea anomaliilor cromosomice și unui număr mare de erori ale metabolismului. Intervenția apare recomandabilă în situații particulare, de pildă, după iradierea accidentală a embrionului sau când unul dintre părinți este posesorul unei translocații echilibrate ori când mama are vârstă înaintată..., pentru a se constata starea echipamentului cromosomal al produsului de concepție; totodată, diagnosticul prenatal se impune în situația când, se știe, părinții sunt heterozigoți pentru o mutație recesivă, aceasta din urmă cu efecte nefavorabile în formă homozigotă.

În plus, cercetarea componentelor lichidului amniotic oferă posibilități pentru alte înregistrări și inițiative de valoare; malformațiile deschise de tub neural — anencefalia, spina bifida — pot fi "descoperite" în perioada intrauterină a dezvoltării fătului, prin constatarea nivelului modificat (crescut) al alfa-fetoproteinei materne. Determinările produsului proteic în serul sau lichidul amniotic matern aduc, practic, rezultate concludente, astfel că investigațiile specifice în familiile cu risc sau instituirea unor programe screening în populația cu incidență marcantă a acestor tipuri de anomalii apar întrutotul motivate.

După execuția exercițiilor medicale, corespunzătoare situației, s-a făcut propunerea eliminării unui număr important de embrioni anormali (avort selectiv).

Prevenirea manifestărilor bolilor genetice sau a complicațiilor acestora este dependentă, în măsură decisivă, de momentul *postnatal* al depistării lor, acțiunea fiind cu atât mai eficientă cu cât stabilirea diagnosticului este mai precoce. Altfel spus, agravarea unor stări, până la situații de ireversibilitate, este cu atât mai posibilă cu cât preciziunile diagnostice lipsesc sau sunt realizate tardiv.

În discuție intră, cu deosebire, tulburările determinate de erori înnăscute de metabolism. Detectarea timpurie, după naștere, a copiilor "afectați" asigură, în unele cazuri, succesul terapeutic; doar astfel, manifestarea clinică care se prefigurează (în: fenilcetonurie, galactozemie ș.a.) poate fi preîntâmpinată, prin tratament adecvat.

În general, depistarea postnatală a "cazului" se realizează mai devreme sau târziu, în funcție de natura afecțiunii, gravitatea ei și, fără îndoială, cunoștințele care le posedă investigatorul (medicul). Unele tulburări, cauzate de erori metabolice, se manifestă mai tardiv ori au un debut (relativ) variabil. Indivizii pot fi inițial normali clinic; anormalitatea poate fi însă descoperită timpuriu, prin investigații biochimice specifice. Recomandarea ca oricare copil care aparține unei familii cu risc să fie examinat este, de aceea, valabilă.

11.1. SFATUL GENETIC

Strategia profilaxiei genetice implică inclusiv o acțiune specializată, operațional complexă și angajantă, prin care se urmărește stabilirea încărcăturii genetice a individului sau familiei, în scopul elaborării unor valori de risc — semnificativ pentru ca tulburarea să se exprime sau reapară în descendență, rudenie.

Realizarea corectă a unui asemenea act — ca formă, *sfat genetic* — este "condiționată", cu deosebire, de exactitatea diagnosticului și, totodată, de cunoașterea istoriei familiale individuale.

Neîndeplinirea celei dintâi condiții — de altfel, decisivă — afectează întreaga desfășurare a procedurii proiectate, denaturează rezultatul; o eventualitate întâlnită, totuși, având în vedere faptul că aceeași formă de expresie clinică poate fi efectul unor factori genetici diferiți și independenți sau factori de mediu (exemplu: microcefaliile, hidrocefaliile ș.a.).

Este, apoi, necesar a fi luate în considerație tipul transmiterii afecțiunii, legăturile consanguine, expresivitatea manifestărilor, unele particularități de expresie familiale, alte elemente specifice, deopotrivă utile pentru finalizarea actului. Așadar, concluziile exprimate trebuie să țină cont de un număr mare și complex de date și situații, care particularizează fiecare caz; în special, pentru

cazuistica psihiatrică, acțiunea este mai mult decât o problemă de genetică, dar și de socio-psihiatrie.

Deși utilitatea sfatului genetic — pentru individ, familie și societate — este conjunctural esențială, iar situațiile pentru care aceasta deopotrivă se consideră — frecvente, în realitate, numărul solicitatorilor și, deci, a beneficiarilor, este restrâns. Adresabilitatea redusă, în raport cu acest act, pare a fi determinată, între altele, de carențele de informare (educație sanitară) a populației. Mult mai frecvent decât se crede, părinții nu au cunoștințe (elementare) despre fenomenul eredității și tulburări genetice, ori, adesea, își construiesc o teorie proprie, recurgând la elemente improprii, presupuneri.

În prezent, cea mai activă solicitare pentru "sfătuire" provine de la părinții care, din nefericire, au un descendent afectat și își exprimă dorința de a fi informați asupra eventualității repetării "accidentului". Proiectarea viitoarei sarcini pare a fi condiționată de conținutul răspunsului primit. Dar, chiar în fața aceleași perspective, reacțiile diverselor cupluri se particularizează.

În general, situațiile de interes, potențial rezolvabile prin acțiunea de stabilire a "riscului", sunt multiple. Dincolo de aceea prezentată, cerințele își găsesc, în plus, justificare: când unul dintre soți, sau ambii, manifestă o boală ereditară; când cei doi membri ai cuplului au aceeași tulburare, cert sau prezumptiv genetică; când partenerii, deși normali, au în familia biologică o rudă cu o boală ereditară; când în rudenia unuia dintre soți se află membri cu tulburări ereditare care debutează tardiv; când cei doi soți sunt înrudiți biologic etc. Apelurile sunt circumstanțiale, fiind făcute înainte sau după căsătorie. Ele sunt prezentate de cei interesați cu motivații susținute de dorința "convingerii", în legătură cu riscul personal sau al descendenței.

Trebuie înțeles, ab initio, că pentru orice femeie există un risc (1-3%) de a da naștere unui copil afectat; valoarea acestuia crește, desigur, în raport cu o situație concretă (particulară) familială. După producerea unui "accident", în descendență, angajarea predictivă se poate sprijini, însă, pe următoarele repere (Tabel XVIII):

Categoria defectului	Risc de recurență
1. (Defect genetic) recesiv autosomal	*25%*
2. (Defect genetic) dominant autosomal (''mutație nouă'')	*~ 0%*
3.(Defect genetic) recesiv legat de sex (pacient masculin)	*surori ~ 0%* *frați ≤ 50%*
4. Anomalie cromosomală	*de la < 1% până la 100% (rar)*

Categoria defectului	Risc de recurență
5. (Defect genetic) fără mod de transmitere mendeliană (simplu)	*conform valorilor riscului empiric specific; de obicei, <10%*
6. Malformație negenetică, produsă în împrejurări nepatologice sau în absența unor condiții perpetue	*în general, echivalent cu riscul în populație*

Tabel XVIII — Evaluări privind riscul de manifestare al unor tipuri de afecțiuni genetice la "următorul" descendent (după Fuhrman și Vogel, 1976)

În comunicarea făcută partenerilor de dialog (solicitanții), este necesar a se accentua asupra excluderii, reciproce, a ideii de "vinovăție", deseori invocată, în context situațional. Purtătorul unui defect genetic, pe care îl transmite, nu are vreo"vină". Culpabilizarea unui membru al cuplului, din motivele expuse, are, de regulă, consecințe nebănuite asupra stabilității legăturii conjugale, poziției sociale și stării psihice a celui "incriminat".

Fără îndoială, expunerea concluziilor (valoare a riscului, prognostic) — pe baza rezultatelor obținute prin anchetă familială și investigații genetice, consultare a literaturii și în conformitate cu legile transmiterii etc. — implică o suficient de mare responsabilitate.

În sfârșit, o condiție care asigură utilitatea sfatului genetic este aceea ca solicitatorii să înțeleagă corect informațiile care li se prezintă.

Valoarea riscului poate avea semnificații variabile, pentru fiecare dintre cei interesați; un risc de 5%, de pildă, poate fi acceptat de unii, dar este *inadmisibil* pentru alții. Intensitatea dorinței cuplului de a avea copii justifică, în unele cazuri, acceptarea unor riscuri, chiar foarte mari (25% sau 50%).

Cert este că, pentru a formula și comunica o opinie justă și nuanțată în problematica bolilor psihice, trebuie să ținem cont de o serie de factori și particularități ale cadrului angajant:

— natura bolii și ponderea factorilor săi genetici;

— caracterul manifestării (sporadică sau familială; severă sau moderată; cu debut precoce sau tardiv etc.);

— condițiile familiale ș.a.

A avea în vedere, deopotrivă, că o conjunctură particulară, derivată din mariaj asortativ, este echivalentă cu un climat nefavorabil întreținut de starea patologică a genitorilor.

Trebuie să se ia în considerație inclusiv faptul că unele boli psihice (îndeosebi, psihoze afective, psihoze paranoide) sau neurologice (coree Huntington, variabil) debutează, adesea, tardiv, adică după încheierea activității

ANDRIEŞ C. LUCIAN
Nr 2401
Biblioteca Personală

reproductive, aceasta putând fi considerată o condiție care limitează utilitatea informării.

Sfatul genetic este un act confidențial. Sfătuitorul comunică elementele semnificative (după caz) părții interesate sau cuplului, respectând acuratețea științifică, adresându-se corespunzător nivelului de înțelegere și în raport cu motivația reproductivă a solicitatorilor; cei care iau hotărârea finală, în baza informațiilor primite, sunt aceștia din urmă.

Conform rezoluțiilor, cu difuzare și acceptare internațională, bolnavilor psihici nu li se interzice procrearea (măsura de sterilizare contra voinței lor fiind interzisă). Psihoticii — conjunctural afectați, din punct de vedere psihic și socio-economic — nu pot depăși, decât cu dificultate și în mod defectuos, condițiile legate de nașterea și creșterea copiilor. Deopotrivă, din motive cu conținut eredobiologic și eredocultural (dezadaptarea socială etc.), apare inoportună reproducerea subiecților cu diagnostic care confirmă stări psihopatice. Deși este recomandabilă limitarea natalității în "populația" indivizilor cu deficit mental ușor (debilitate mentală, intelect de limită) — având în vedere riscurile pentru descendență, ca urmare a mariajelor asortative și calitatea inferioară a mediului familial — în realitate, tendințele accentuate reproductive ale celor considerați se exercită fără reținere.

Din nefericire, bolnavii psihici (îndeosebi cei din categoriile evocate), prin însăși esența tulburărilor lor, sunt deseori nereceptivi, atât la perspectiva oferită de sfat genetic cât și la ideea de *planning* familial; în consecință, ei dovedesc detașare de problematica profilactică. Mai mult, posibilitățile reproductive ale acelorași tind să se accentueze, ca urmare a amplificării ratei remisiunilor, consecutivă, îndeosebi, succesului terapeutic.

În alt plan — dacă afectată este viitoarea mamă — poate fi luat în considerație eventualul efect teratogen exercitat de acțiunea medicației psihotrope asupra produsului de concepție.

Hazardul "decide" *dacă* și *care* dintre copii se vor naște normali sau cu anomalie.

"Genetica" nu poate preveni decât rareori apariția primului copil afectat, în familie. Dar, după producerea evenimentului, unii părinți vor să afle cât mai mult despre cadrul generator al tulburării. "Sfatul" le oferă posibilitatea cunoașterii inclusiv a riscului repetării situației.

Aproximativ două treimi dintre cuplurile cu risc mare renunță la concretizarea ideii de a mai avea copii; aceeași atitudine adoptă circa o treime dintre părinții care dețin risc redus. Fără îndoială, răspunsul la întrebarea "comună" acestora: "care este riscul acceptabil?", constituie o problemă delicată, fiind adesea "condiționat" de particularități (biologice, sociale, motivaționale etc.) referitoare la caz; el nu poate fi pronunțat, însă, decât prin angajarea răspunderii părții implicate în actul de procreație.

TERMINOLOGIE EXPLICATĂ[1]

Afectivitate — aspect fundamental al vieții psihice, prin care se realizează legătura dintre realitatea interioară a individului și cea externă. Ansamblu al proceselor și stărilor emoționale sau afective.

Alelă — fiecare din formele sub care poate exista o genă de pe un locus dat, apărută prin mutație și îndeplinind aceeași funcție.

Anamneză — investigare, fie directă a unui subiect care constituie un "caz", fie a persoanelor din anturajul acestuia, în scopul obținerii de informații privind antecedentele sale personale sau accidentale morbide precedente.

Anencefalie — tulburare a dezvoltării embrionare a tubului neural. Defectul se exprimă prin absența creierului și dezvoltarea incompletă a craniului.

Aneuploid — organism cu număr neregulat de cromosomi, având unul sau mai mulți cromosomi în plus sau în minus.

Anoxie — scăderea presiunii parțiale a oxigenului în țesuturi.

Asociere — apariția concomitentă a două caractere, cu o frecvență mai mare decât cea întâmplătoare.

Autosom — oricare dintre cromosomii unui organism, cu excepția celor de sex (în celulele somatice umane sunt 22 perechi).

Biotip — grup de indivizi identici genetic. Grup de indivizi fenotipic asemănători.

Boală — ansamblu coerent de manifestări, cu diverse determinări etiologice, la diverse nivele ale organismului; reprezintă o alterare a stării de sănătate, ca stare de echilibru organic, psihic, social.

---

[1] Conform: Maximilian C., Ioan Doina Maria — *Dicționar enciclopedic de genetică*, Editura Științifică și Enciclopedică, București, 1984.
Gorgos C. — *Dicționar enciclopedic de psihiatrie*, Editura medicală, București, 1987-1992.
Geormăneanu M. — *Patologie indusă prenatal*, Editura medicală, București, 1978.

Cariotip — totalitate a cromosomilor din nucleul celular al unui individ, ordonați după criterii precise: lungime, poziția centromerului, constricții secundare, sateliți, benzi.

Caz — individ cu o tulburare oarecare.

Citogenetică — ramură a geneticii, care studiază structura și comportamentul cromosomilor în mitoză și meioză, precum și consecințele medicale și evolutive ale anomaliilor cromosomice.

Clonă — populație de celule derivate, prin mitoze repetate, dintr-o singură celulă și având aceeași constituție genetică.

Cod genetic — modul în care este înregistrată biochimic informația genetică. Este constituit din triplete de baze din ADN și ARN care poartă informația genetică, necesară sintezei proteinelor.

Codon — secvență de trei nucleotide (din $_{m}$ARN), care codifică un aminoacid specific.

Concordanță — prezență a unui caracter oarecare, normal sau patologic, la membrii rezultați dintr-o naștere multiplă (gemeni).

Congenital — (despre oricare caracter normal sau patologic) prezent la naștere. Nu are nici o conotație etiologică.

Consanguinitate ("înrudit prin sânge") — relație genetică care există între indivizii care provin dintr-un strămoș comun.

Cromatină — zone din nucleul celular care se colorează cu coloranți specifici pentru ADN. Este alcătuită din ADN, histone, proteine nehistonice și ARN, care formează materialul genetic al cromosomilor interfazici, despiralizați.

Cromatină sexuală — masă de cromatină subiacentă membranei nucleare a celulelor femeii normale, cu formula gonosomală XX sau a celulelor cu mai mult de un cromosom X.

Cromosom — element filamentos al nucleului celulei, cu afinitate tinctorială pentru coloranți specifici ADN. Este purtător al informației genetice.

Crossing-over — schimb de material genetic între cromatidele cromosomilor omologi, în cadrul recombinării cromosomice.

Curba Gauss — reprezintă comportarea statistică a unui fenomen (biologic, psihologic, social etc), la generarea căruia concură o infinitate de cauze.

Dermatoglife — creste epidermice digitale, palmare și plantare, dispuse în diferite configurații; (împreună cu acestea se analizează și pliurile de flexiune palmare și digitale).

Descendență — totalitate a indivizilor rezultați dintr-un cuplu dat, prin reproducere sexuată.

Diploid — celulă sau organism cu două seturi de cromosomi (2n); cromosomii sunt în dublu exemplar: unul are origine maternă altul are origine paternă..

Disgenezie gonadală — involuție congenitală, totală sau parțială, a gonadelor.

Disjuncție — separare a cromosomilor omologi în cursul meiozei primare ori a cromatidelor în meioza secundară sau mitoză.

Dislexie — tulburare a achiziției normale a lecturii și limbajului scris.

Displazie — dezvoltare tisulară anormală și rezultatul ei morfologic.

Dizarmonie — structura de personalitate a unor indivizi aflați la extremele axei normalității psihice.

Embriogeneză — formare și dezvoltare a embrionului.

Embriopatie — tulburare survenită în cursul dezvoltării embrionare (în primele 90 zile de viață intrauterină, la om). Poate fi rezultatul unei mutații genice sau cromosomale ori al unui factor perturbator mezologic.

Encefalopatie infantilă — suferință globală a creierului (în special a cortexului), cauzată de un factor agresiv (traumă, tumoră, boală), cu acțiune anterior maturizării depline a sistemului nervos.

Endogen — originar, din sfera proprie organică. Opus "exogenului", care caracterizează stimulațiile venite din mediul extern; (termen alăturat, în special, psihozelor).

Expresie genică — manifestare fenotipică a unei gene specifice.

Expresivitate — variabilitate (grad) în manifestarea unei trăsături genetice.

Fenocopie — tulburare de origine mezologică, care imită o tulburare similară condiționată genetic.

Fenotip — caracteristici individuale detectabile prin observație (sens restrâns); totalitatea caracterelor pe care le manifestă un individ (înțeles larg).

Fetopatie — boală a fătului.

Focomelie — malformație constând în absența parțială sau totală a oaselor lungi ale membrelor.

Fratrie — frați și surori.

Fus nuclear — structură alcătuită din filamente întinse între cei doi poli ai celulei. Cromosomii se atașează de fibrele fusului, prin intermediul centromerului.

Gamet — celulă germinală matură, cu număr haploid de cromosomi, care, prin fecundarea alteia de sex opus, generează un zigot (ou).

Gametogeneză — proces de formare a gameților.

Gametopatie — tulburare genetică a gameților.

Genă — segment din molecula de ADN care asigură sinteza unei secvențe de aminoacizi și ocupă un locus specific.

Generație — perioadă de timp cuprinsă între nașterea unui individ și momentul nașterii descendenților săi.

Genom — totalitate a genelor prezente într-un set haploid de cromosomi. Totalitate a genelor prezente în cromosom.

Genotip — constituția genetică a unui locus specific, a mai multora sau a unui individ.

Germen — linie de celule reproducătoare.

Ginecomastie — dezvoltare a sânilor la bărbat.

Gonadă — organ care formează gameți (testicul și ovar).

Gonosom — cromosom de sex (X și Y).

Haploid — celulă a cărei nucleu are un singur set de cromosomi (n); condiție normală a gameților.

Heritabilitate — parte din varianța fenotipică totală condiționată genetic. (Cu cât heritabilitatea este mai mare, cu atât pare mai important rolul eredității).

Heterogenitate — fenotip identic sau similar, dar având baze genetice diferite.

Heterozigot — individ care posedă două alele diferite, pentru aceeași genă, într-un locus specific de pe cromosomi omologi.

Hidrocefalie — malformație congenitală produsă prin dilatarea spațiilor în care există lichid cefalorahidian. Se distinge clinic prin creșterea dimensiunilor capului etc.

Homozigot — individ care posedă două gene identice, pe omologi, într-un locus dat.

Individ — (prin restricție) organism rezultat prin dezvoltarea unui zigot provenit din fuziunea a doi gameți diferiți. Fiecare individ este un unicat biologic, având o structură genetică particulară.

Informație genetică — totalitate a materialului genetic dintr-o celulă, capabilă să specifice secvențe de aminoacizi care, la rândul lor, formează proteine.

Intersexuat — individ cu caractere comune ambelor sexe.

Istorie familială — (se referă la) consemnarea incidenței și distribuției cazurilor în rudenia biologică a probandului. Tabloul patologic este stabilit după datele obținute din ancheta familială.

Izolat — populații endogame, genetic separate, care schimbă un număr restrâns de indivizi cu alte populații.

Înnăscut — existent la naștere.

Linkage — asociere (înlănțuire) a două sau mai multe gene de pe același cromosom.

Locus — poziție ocupată de o genă în cromosom.

Marker — genă cu efecte fenotipice detectabile, a cărei localizare este cunoscută și care permite localizarea altor gene.

Mendelian — atribut al trăsăturilor care manifestă un model simplu de ereditate.

Mezologic — (despre oricare factor din mediul ambiant) care influențează dezvoltarea organismului, globală sau în legătură cu un caracter. În categoria factorilor mezologici intră agenți biologici (infecții), fizici (radiații ionizante) etc.

Microcefalie — reducere accentuată a volumului cutiei craniene și oprirea primară a dezvoltării creierului, datorită închiderii premature a suturilor.

Monogenic — (despre un caracter) care este condiționat de o singură genă sau de o pereche de gene situate pe un locus determinat. (Se transmite în conformitate cu legile mendeliene).

Mozaic — (rezultat din) prezența la același individ a două sau mai multe populații celulare distincte, provenite dintr-un singur tip celular, fie prin mutație genică fie prin anomalie cromosomică.

Multifactorial — determinat de factori multipli, genetici și negenetici.

Mutagen — care produce mutații.

Mutant — care a suferit o mutație.

Mutație — modificare a materialului genetic, care se transmite de la o generație la alta. De obicei, se referă la o singură genă. Prin extensia conceptului, au fost incluse și anomaliile numerice și structurale ale cromosomilor sau modificările genomului.

Nucleotid — constituent al moleculelor de ADN sau ARN, format dintr-un zahar, o bază azotată (adenina, guanina, citozina, timina (uracilul în ARN)) și un radical fosforic.

Ontogeneză — totalitate a transformărilor pe care le suferă un organism din momentul fecundației până la moarte, în concordanță cu norma speciei.

Organogeneză — proces de formare a organelor în timpul dezvoltării individuale a organismului.

Ovogeneză — proces de formare a gameților feminini.

Ovotestis — gonadă anormală, formată din țesut ovarian și țesut testicular, caracteristică hermafroditismului adevărat.

Patogen — element, agent, situație, factor capabil de a produce o boală.

Patognomonic — care este caracteristic unei anumite boli, (semn) pe baza căruia se poate stabili diagnosticul unei boli.

Penetranță — procent de purtători ai unei mutații, care manifestă caracterul mutant.

Polipeptid — lanț de aminoacizi uniți prin legături peptidice.

Predispoziție — sensibilitate particulară pentru anumite boli; implică un coeficient genetic oarecare și condiții de mediu favorizante.

Proband — individ afectat genetic, care constituie punctul de plecare al unei cercetări familiale (sinonimii: caz index, propositus).

Psihogen — (adjectiv atribuit unui factor sau fenomen) exprimă ponderea componentei psihologice în cadrul ansamblului existenței umane (normale sau patologice).

Psihogenii — afecțiuni psihice, care diferită între ele prin intensitate și coloratură, care au ca trăsături comune de producere și evoluție: o traumă psihică, depășirea capacității de adaptare și răspuns a individului etc.

Psihopatologie — știința manifestărilor morbide ale vieții psihice; (în sens larg, similar cu psihiatria).

Risc empiric — apreciere a apariției unui fenomen specific, pe baza unor deducții științifice, pe baza experienței anterioare. (El variază de la o tulburare la alta, fiind utilizat, cu deosebire, în cazul afecțiunilor cu determinism poligenic).

Risc de recurență — (risc de) a se repeta o situație patologică (în familia biologică).

Screening — metodă de selectare, cu ajutorul unui test, a unui grup de subiecți, caracterizați printr-o trăsătură comună.

Segregare — separare a cromosomilor omologi în meioză, implicit separarea și migrarea în gameți diferiți a celor doi membri ai oricărei perechi alele.

Simptom — manifestare, tulburare sau senzație anormală resimțită de o ființă și care poate indica prezența unei boli; semn, indice al unei stări anormale.

Sindrom — asociere de manifestări fenotipice cu o cauză comună: mutație genică, anomalie cromosomală, factori teratogeni.

Soma — totalitate a celulelor organismului, cu excepția celor germinale.

Spermatogeneză — proces de formare a gameților masculini.

Spina bifida — tulburare a închiderii axei dorsale a scheletului.

Teratogen — (despre orice factor) care determină apariția unei malformații congenitale.

Teratologie — știință care studiază geneza, frecvența și distribuția malformațiilor congenitale.

BIBLIOGRAFIE

Adams M.M. — *Down syndrome*, JAMA, 1981, 246, 7, 758 — 743.

Adès L., Allilaire J.F. — *Conduites d'agression en clinique psychiatrique*, Neuro-Psy, 1990, 5, 1, 31-43.

Akesson H.O. — *Geographical differences in the prevalence of mental deficiency*, Brit. J. Psychiat., 1974, 125, 542-546.

Baraitser M. — *Chromosomes and mental retardation*, Psychol. med., 1986, 16, 3, 495-498.

Baron M. — *Genetics of schizophrenia: I. Familial patterns and mode of inheritance*, Biol. Psychiat., 1986, 321, 1051-1066.

Baron M. — *Genetics of schizophrenia: II Vulnerability traits and gene markers*, Biol. Psychiat., 1986, 321, 1189-1211.

Bartley J.A., Hall B.D. — *Mental retardation and multiple congenital anomalies of unknown etiologie: frequency of occurrence in similarly affected sibs of the proband*, Birth defects: Original Article Series, 1978, XIV, 6B, 127-137.

Beardslee W.R., Vaillant G.G. — *Children of parents with major affective disorder: a review*, Am. J. Psychiat, 1983, 140,7, 825-832.

Beaudet A.L. — *Genetic diagnostic studies for mental retardation*, Current problems in pediatrics, 1978, VIII, 5.

Bouchard T.J., Mogue M. — *Family studies of intelligence: a review*, Science, 1981, 212, 1055-1057.

Bougerol T. — *Schizophrénie: diagnostic, classification, evolution et pronostic*, Rev. Prat. 1991, 7, 593-600.

Bucley F. — *Preliminary report on intelligence quotient scores of patients with Turner's syndrome*, Brit. J. Psychiat., 1971, 119, 513-514.

Cadoret R.J., Cain C.A., Crowe R.R. — *Evidence for gene — environment interaction in the development of adolescent antisocial behaviour*, Behav. Genet., 1983, 13, 3, 301-310.

Cadoret R.J., O'Gorman T.W., Troughton E., Heywood Ellen — *Alcoholism and antisocial personality*, Arch.. Gen. Psychiat., 1985, 42, 161-167.

Cadoret R.J. — *Genes, environment and their interaction in the development of psychopathology*, In: Genetic Aspects of Human Behaviour, Tokyo, 1985, 165-175.

Cadoret R.J., Troughton E., O'Gorman T.W. — *Genetic and environmental factors in alcohol abuse and antisocial personality*, J. Stud. Alcohol, 1987, 48, 1, 1-8.

Caillard V. — *Hérédité en pathologie mentale*, Gaz. Med., 1988, 95, 3, 31-37.

Carlier M., Michard-Vanhée Ch. — *Analyse génétique et agresion*, Neuro-Psy., 1990, 5, 1, 15-25.

Coco R., Penchaszaden V. B. — *Cytogenetic findings in 200 children with mental retardation and multiple congenital anomalies of unknown cause*, Am. J. Med. Genet., 1982, 12, 2, 155-173.

Covic M. — Genetica medicală (curs), I.M.F. Iași, 1981.

Cravioto J., Delicardie E.R. — *Mental performance in school-age children*, Am. J. Dis. Child., 1970, 120, 404-410.

Crăciun T., Pătrașcu Minodora — Mecanismele eredității, Edit. Albatros, București 1978.

Dally S., Hispard E., Bauge F. , Girre C. — *La dépendance à l'alcool ethylique problème psychologique ou phénomen biologique ?*, Conc. Méd., 1991, 113, 6, 455-458.

David H.P., Lindner M.A. — *Family planning for the mentally handicapped*, Bull. W. H.O., 1975, 52, 2, 155-161.

Debray Q. — Génétique et psychiatrie, Ed. Fayard, 1972.

Debray Q., Caillard V., Stewart J. — *Schizophrenia: a study of genetic models and some of their implications*, Neuropsychobiology, 1978, 4, 257-269.

Debray Q., Caillard V. — *Facteur génétique et facteurs d'environment dans l'étiologie de la dépression*, In: La maladie dépressive, CIBA, 1983, 237-263.

Deitrich R.A., McCleam G.E. — *Neurobiological and genetic aspects of etiology of alcoholism*, Fed. Proceed, 1981, 7, 2051-2055.

Dekaban A.S., Klein D.- *Familial Mental Retardation*, Acta Genet. Stat. Med., 1968, 13, 3, 206-228.

De la Cruz F.F., Fox B.H., Roberts R.H. — *Minimal brain dysfunction*, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1973, 205, 1-39.

Dobring J. — *Undernutrition and the developing brain*, Am. J. Dis. Child, 1970, 120, 411-415.

Dobzhansky Th. — L'hérédité et la nature humane, Ed. Flammarion, Paris, 1969.

Dorus E. — *Variability in the Y chromosome and variability of human behaviour*, Arch. Gen. Psychiat., 1980, 37, 5, 587-594.

Dragomirescu V. — Psihosociologia comportamentului deviant, Edit.St. Enciclop., București, 1976.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM III, Am. Psychiat. Ass., Washington D.C., Masson, Paris, 1983.

Dugas M., Gallet J.P. — *Les facteurs péri- et postnataux de débilité mentale*, Rev. Prat., 1966, 16, 17, 2333-2336.

Edwards M.J. — *Unclassified mental retardation*, Lancet, 1979, 2, 928.

Enescu I., Terbancea M. — Bazele juridice și genetice ale expertizei medico-legale a filiației, Edit Medic., București, 1988.

Fotherinchamp J.B. — *The concept of social competence as applied to mariage and child care is those classified as mentally retarded*, Can. Med. Ass. J., 1971, 104, 9, 813-816.

Fitzhardinge P.M., Steven A.M. — *The small for dates infant. Neurological and intellectual sequelae*, Pediatrics, 1972, 50, 50-56.

Francis-Williams J., Davies P.A. — *Very low birth weight and later intelligence*, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1978, 203, 56-61.

Fuhrman W., Vogel F. — *Chromosomal aberration*, In: Counseling genetic 1976, 60-72.

Fujikura T., Froehlich L.A. — *Mental and motor development in monozygotic co-twins with dissimilar birth weight*, Pediatrics, 1974, 53, 884-889.

Gallien C.L. — Biologie génétique, Presses Universitaires de France, Paris, 1976.

Garron D.C. — *Personality and intelligence in Turner's syndrome: a critical review*, Arch. Gen. Psychiat., 1969, 21, 339-346.

Gavrilă L., Dăbală I. — Descifrând tainele eredității (I, II), Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1981.

Gavrilă L. — Clasic și modern în știința eredității, Edit. Albatros, București, 1984.

Georgăneanu Cornelia, Georgăneanu M. — Introducere în genetica pediatrică, Edit.medic., București, 1986.

Georgăneanu M. — Patologie indusă prenatal, Edit.medic., București, 1978.

Gershon E.S. — *Genetic studies of affective disorders and schizophrenia*, In: Human Genetics, Part A: The unfolding genome, 1982, 417-432.

Goodwin D.W. — *Alcoholism and genetics*, Arch.Gen. Pasychiat., 1985, 42, 171-174.

Gorgos C. — Dicționar enciclopedic de psihiatrie (I, II, III, IV), Edit.medic., București, 1987-1992.

Grenier A., Laberge C. — *Dépistage des maladies métabolique héréditaires au Quebec*, Un.Med.Can., 1974, 103, 435-458.

Grouchy, de J., Turleau Catherine — Atlas des maladies chromosomique, Ed.Expansion Scientifique Francaise, Paris, 1982.

Grove W.M. Cadoret R.J. — *Genetic factors in acoholism*, In: The biology of alcoholism, Kissin B., Begleiter H. (Eds.), N.Y. Plenum Press, 1983, 7, 31-56.

Hardy-Baylé M.C., Widlocher D. — *Le concept d'agressivité*, Neuro-Psy, 1990, 5, 1, 8-14.

L'Heritier P.H. — Génétique, Ed. Masson, Paris, 1975.

Hesselbrock V.M. — *Family history of psychopathology in alcoholics: a review and issues*, In: Psychopathology and addictive disorders, R.L. Meyer (ed.), 1986, 41-56.

Hesselbrock V.M., Hesselbrock M.N., Stabenau S.R. — *Effect of major depression and antisocial personality on alcohoclism: course and motivational patterns*, J.Stud.Alc., 1986, 47, 3, 207-212.

Hirsch D., Mendlewicz J. — *Génétique et schizophrénie*, Rev. Prat., 1991, 7, 589-592.

Holmes L.B. — *Genetic counseling for the older pregnant woman; new data and questions*, New Engl. J. Med., 1978, 298, 1419-1423.

Hook E. — *Behavioral implication in the human XYY genotype*, Science, 1973, 179, 4069, 139-141.

Horwitz A. — *Mucopolysaccharidoses: clinical and biochemical correlations*, Am.J.Ment.Defic., 1979, 84, 2, 113-123.

Hunter H. — *XYY males: some clinical and psychiatric aspects derivind from survey of 1811 males in hospitals for the mentally handicapped*, Brit.J.Psychiat., 1977, 133, 468-477.

Ifrim M., Sălăgean V., Vinți I. — Riscul malformativ în reproducerea umană, Edit. Medic., București, 1978.

Ionescu B., Dumitrache C., Maximilian C. — Patologia sexualizării, Edit.medic., București, 1980.

Isvoranu M. — Elemente de biologie și genetică umană, Edit. Medic. București, 1988.

Isvoranu M. — Genetica umană, Edit.Didact.Pedag., București, 1993.

Jakab Irene — *Diagnosis and differențial diagnosis of mental retardation*, In: Karger Cont.Educ.Series, Mental retardation, 1982, vol. 2, 70-120.

Jahoda M., Warren N. — *Intelligence, nature and nurture*, New Scientist, 1968, 39, 188-194.

Jalbert P. — *Le retard mental lie á la fragilité de l'X: encore des questions*, Pédiatrie, 1983, 38, 3, 191-198.

Jaquard A. — Structure génétique des population, Ed. Masson, Paris, 1970.

Kajii T. — *Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneus abortuses*, Hum.Genet., 1980, 55, 87-97.

Kalter H., Warkany J. — *Congenital malformations. Etiologic factors and their role in prevention*, N. Engl.J.Med., 1983, 308, 2, 424-431.

Kelly Th. — *Teratogeneticy of anticonvulsivant drugs*, Am.J.Med.Genet., 1984, 19, 413-417.

Kendler K.S., Gruenberg A.M., Tsuang M.T. — *Psychiatric illness in first-degree relatives of schizophrenic and surgical control patients; a family study using DSM IV criteria*, Arch.Gen.Psychiat., 1985, 42, 770-779.

Ketty S.S. — *Mental ilness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees: finding relevant to genetic and environmental factor in etiology*, Am.J.Psychiat., 1983, 140, 720-727.

Kreisler L. — *Les intersexuels avec ambiquité génitales*, Psychiat. enf., 1970, 13, 1, 5-127.

Lambotte C. — *Le diagnostic néonatal des maladies métaboliques héréditaires*, Rev.Med.Liege, 1973, 28, 837-849.

Lamy C. — Génétique médicale, Ed. Masson, Paris, 1971.

Larmat J. — Genetica inteligenței, Edit.St.Enciclop., București, 1977.

Lenz W. — *Erbberatung bei Schwachsin*, Mschr.Kinderheilk, 1971, 119, 5, 191-192.

Leroy C. — *L'agressivité comme conduite sociale*, Neuro-Psy, 1990, 5, 1, 26-30.

Lyon G., Thieffry S. — *Éléments d'orientation pour le diagnostic des encéphalopathies métaboliques*, Rev.Prat., 1975, 25, 2661-2671.

Mattei J.F. — *L'encéphalopathie liée à la fragilité du chromosome X*, Arch. Fr. Pédiat., 1982, 39, 633-639.

Maximilian C., Duca-Marinescu D. — Sfaturi genetice, Edit. Scrisul Românesc, Craiova, 1977.

Maximilian C. — *Impactul social al geneticii*, În: Filozofie și medicină, Edit. Medic., București, 1978.

Maximilian C., Ionescu B. — Citogenetică medicală umană, Edit.Acad.R.S.R., București, 1978.

Maximilian C. — Genetica umană, Edit. St. Enciclop., București 1984.

Maximilian C., Ioan Doina Maria — Genetica medicală, Edit. Medic., București, 1986.

McKeown T., Record R.G. — *Early environmental influences on the development of intelligence*, Brit.Med.Bull., 1971, 27, 48-52.

McKusick V.A. — Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recesive and X-linked phenotypes, 7th Ed.Baltimore, John Hopkins University Press, 1986.

Mettler E.L., Gregg G.T. — Genetica populațiilor și evoluția, Ed.St., București, 1974.

Milcu St., Maximilian C. — Genetica umană, Edit.St., București, 1966.

Moamai N. — *Agressivité et aberations des chromosomes sexuels. Aspects génétiques et neurophysiologiques du comportament agressif*, Un.Med.Can., 1978, 107, 10, 981-983.

Molinatti G.M. — *Le syndrome de Klinefelter*, Can.Med., 1974, 15, 3, 137-156.

Money J. — *Behaviour genetics: principles, methods and example from XO, XXY and XYY sindromes*, Semin. Psychiat., 1970, 2, 11-29.

Moor L. — *Aspects psychopathologiques des aberrations chromosomique; polygonosomie et délinquance masculine*, Bull.psychol., 1968, 277, 14-16.

Morton L. A., Kidd K.K., Mathysse S.W., Richards R.L. — *Recurrence riscs in schizophrenia: are they model dependent?*, Behav.Genet., 1979, 9, 5, 389-406.

Moser H.W. — *Mental retardation due to genetically determined metabolic and endocrine disorders*, In: Karger Continuing Education Series, Mental Retardation, I. Jakab (Ed.), 1982, 2, 2-26.

Nielsen J., SØrensen A.M., SØrensen K. — *Mental development on unselected children with sex chromosome abnormalities*, Hum.Genet., 1981, 59, 324-329.

Nitsch K. — *Die Einstellung der Eltern behinderter Kinder zur genetischen Beratung*, Mschr. Kinderheilk, 1971, 119, 5, 192-194.

Olinici C. — Citogenetică clinică, Edit.Dacia, Cluj-Napoca, 1983.

Omen G.S., Hall J.G., Hansen K.D. — *Genetic counseling for specific inherited disorders*, Am.J.Med.Genet., 1980, 5, 157-163.

Opitz J.M. — *Diagnostic genetic studies in mental retardation*, Postgrad. Med., 1979, 66, 205-211.

Overall J.E., Pull C.B., Carranza J., Cassano T. — *Phenomenological classification of psychiatric patiens*, J. Psychiat. Res., 1977, 13, 225-256.

Owen D.R. — *The 47, XYY males: a review*, Psychol. Bull., 1972, 78, 209-233.

Panfil C. — Genetica sexelor, Edit.Dacia, Cluj-Napoca, 1984.

Pichot P. — *Actualités du concept de dépression*, L'Encéphale, 1981, 7, 307-314.

Pirozynski T., Teodorescu Fl., Chiriță V. — *Comentarii clinico-genetice la o cazuistică psihopatologică familială*, Rev.med.chir., 1988, 92, 3, 467-470.

Popescu-Neveanu P. — Dicționar de psihologie, Edit. Albatros, București, 1978.

Popescu-Vifor St., Sârbu I., Ciupercescu D.D., Grosu.M. — Genetică și eredopatologie, Edit. Did. Pedag., București, 1980.

Predescu V., Christodorescu D. — *Oligofreniile cu microcefalie*, Neurol. Psih.Neurochir., 1975, XX, 2, 155-159.

Predescu V. — Psihiatrie clinică, Edit. Medic., București, 1976.

Qazi A.H., Reed T.E. — A *problem in diagnosis of primary versus secondary microcephaly*, Clin.Genet., 1973, 4, 46-52.

Reich T., James J.W., Morris C.A. — *The use of multiple thresholds in determining the mode of transmission of semicontinuous traits* Am.J.Hum.Genet., 1972, 36, 163-183.

Richards B.W. — *Case and kindred in mental deficiency*, Brit.J.Psychiat 1974, 125, 547-552.

Robert J.M. — *Les maladies génotypiques (2)*, In: Monographies médicales et scientifiques (supl.), 1962, 1-70.

Rockwell D.A. — *Social and familial correlates of antisocial disorders*, In: The Psychopath: A Comprehensive Study of Antisocial Disorders and Behaviours, Reid W.H. (Ed.), N.Y., 1978, 132-136.

Roubertoux P. — *Intelligence: individual differences, genetic factors, environmental factors*, Ann.Biol.Clin., 1978, 36, 101-113.

Roubertoux P., Carlier M. — *Pathologie de l'intelligence: debilités d'origine chromosomique et génétique*, Bull. Psychol., 1978-1979, 32, 340, 434-442.

Ruffie J. — Éléments de génétique générale et humain, Ed. Masson, Paris, 1974.

Rutter M. — *Psychopathology and development. I. Childhood antecedents of adult psychiatric disorders,* Australia, New Zealand J. Psychiat, 1984, 18, 225-234.

Salama A.A. — *The antisocial personality,* Psychiat.J.Otawa, 1988, 13, 3, 149-153.

Schuckit M.A. — *Génétique et risque alcoolique,* JAMA, 1986, 11, 124, 629-631.

Scott C.I. — *Duarfism, Clinical Symposia,* CIBA-GEIGY, 1988, 40, 2-32.

Smith D. — Reconizable patterns of human malformation, Ed.Saunders, Toronto, 1970.

Smith D.V., Simons F.E. — *Rational diagnostic evoluation of the child with mental deficiency,* Presse med., 1973, 10, 86-96.

Smith G., Berg J. — *The biological significance of mongolism,* Brit.J.Psychiat., 1974, 125, 537-541.

Soudek D., Sroka H. — *Chromosomal variants in mentally retarded and normal men,* Clin.Genet., 1979, 16, 109-116.

Steel M.W. — *Genetics of mental retardation,* In: The Textbook on Mental Retardation for Continuing Medical Education, I. Jakab, 1982, 2, 27-41.

Steward J. — *Schizophrenia: The sistematic construction of genetic models,* Am.J.Genet., 1980, 32, 47-54.

Stewart R.E. — *Craniofacial malformations. Clinical and genetic consideration,* Pediat.Clin.North Am., 1978, 25, 3, 486-517.

Taylor M.A., Abrams R., Hayman M.A. — *The classification of affective disorders. A reassessement of the bipolar-unipolar dichotomy,* J. Affect. Dis., 1980, 2, 95-109.

Telfer M.A., Cowell H.R. — *Genetic factors in the etiology of mental retardation,* Orth.Clin.North Am., 1981, 12, 1, 23-36.

Teodorescu Fl., Șelaru M., Stanciu M., Marinescu Virginia — *Dimensiuni ale tabloului psihopatologic în familia alcoolicului; considerații clinico-genetice,* In: Viitorul psihiatriei, Iași, 1980, 820-824.

Teodorescu Fl., Chiriță V., Seserman M. — *Considerații etiologice și de risc în familia cu deficit mintal "familial",* In: Ecosistemul relației familiale și asistența psihiatrică, Iași, 1988, 417-419.

Teodorescu Fl., Chiriță Roxana, Pirozynski T. — *Comprehensiuni situaționale psihiatrice prin contribuție genetică (II),* Rev.med.chir., 1992, 4, 301-304.

Teodorescu Fl., Pirozynski T. — *Prezumții asupra riscului de dezvoltare a personalității antisociale, prin proiectare biosocială*, In: Patologia conduitelor agresive, Chișinău, 1993, 76-80.

Thompson J.S., Thompson W.M. — Genetics in medicine, Ed.W.S. Saunders Igaku-Shoin, Saunders, Philadelphia, 1986.

Thuillier P. — *La tentation de l'eugénisme*, Recherche, 1984, 15, 155, 734-744.

Tron P. — *Maladies génotipiques à transmission monofactorielle et déficience intelectuelle*, Med.Inf., 1976, 8, 949-953.

Tsuboi T. — *Crimino-biologic study of patients with the XYY syndrome and Klinefelter's syndrome*, Humangenetik, 1970, 10, 68-84.

Turner G., Collins E., Turner B. — *Reccurence risc of mental retardation in sibs*, Med.J.Austr., 1971, 1, 1, 165-171.

Veylon R. — *Intelligence et personnalité. "Effect grand-mére" héréditaire mais aussi milieu*, Presse méd., 1973, 10, 86-96.

Walter-Roșianu Annelise, Geormăneanu M. — Boli ereditare în pediatrie, Edit. Med., București, 1986.

Wachtel S.S. — The genetics of intersexuality: clinical and theoretic perspectives, Obst. Gynec., 1979, 54, 6, 671-685.

Wiedeking C. — *Follow-up of 11 XYY males with impulsive and/or sex offending behaviour*, Psychol.med., 1979, 9, 2, 287-292.

Wilson R.S. — *Synchronies in mental development*, Science, 1978, 202, 4371, 939-949.

Wynne-Davies R., Hall C.M., Apley A.G. — Atlas of skeletal dysplasias, Edinburg, Churchill Livingstone, 1985.

Zazzo R. — Debilitățile mintale, Edit.Didact.Pedag., 1979.

— *La malnutrition et le développement mental*, Cronique OMS, 1974, 28, 105-113.

CUPRINS

PREFAȚĂ

CAPITOLUL I
Generalități și repere particulare ale geneticii umane / 7
1.1. Obiectul de studiu al geneticii / 7
1.2. Conținutul biologic al expresiei psihice / 11
1.3. Implicațiile bio-sociale ale geneticii / 13
1.4. Omul - în cadrul de studiu al geneticii / 15
1.5. Genotip și fenotip / 17
1.6. Caracterele - rezultate ale interacțiunii ereditate-mediu / 20
1.7. Individualitatea umană / 25

CAPITOLUL II
Elementele structurate ale eredității / 28
2.1. Cromosomii umani / 28
2.1.1. Număr, tipuri, morfologie / 28
2.1.2. Cariotipul uman normal / 32
2.1.3. Nomenclatura cromosomilor umani / 35
2.1.4. Motivații pentru studiul cariotipului / 37
2.2. Procese genetice cu participare cromosomală / 39
2.2.1. Ciclul celular, mitoza, accidente genetice în mitoză, consecințe / 39
2.2.2. Meioza, accidente genetice în meioză, consecințe / 44
2.2.2.1. Gametogeneza / 49
2.2.3. Fecundarea / 52

CAPITOLUL III
Suportul fundamental al caracterelor / 55
3.1. ADN - deținătorul informației ereditare / 55
3.1.1. Codul genetic / 56
3.2. Gena / 58
3.2.1. Definire, caracteristici în raport cu cromosomul / 58
3.2.2. Relații interalelice / 60
3.2.3. Relații genă-caracter / 61
3.2.4. Însușiri ale genelor / 63

CAPITOLUL IV
Ereditatea caracterelor umane / 65
4.1. Transmiterea monogenică / 66
4.1.1. Legile lui Mendel / 66
4.1.2. Trăsături principale ale caracterelor ereditare umane / 68
4.1.3. Ancheta familială / 68
4.1.4. Tipuri de transmitere monogenică / 73
4.1.4.1. Transmiterea autosomală / 73
4.1.4.2. Transmiterea gonosomală (ereditatea legată de sex) / 78
4.2. Ereditatea poligenică și multifactorială / 83

CAPITOLUL V
Variabilitatea genetică / 86
5.1. Recombinarea genetică / 86
5.1.1. Recombinarea genomică / 87
5.1.2. Recombinarea cromosomică / 87
5.2. Mutațiile / 90
5.2.1. Tipuri de mutații / 90
5.2.1.1. Mutația genică / 91
5.2.1.2. Mutații cromosomice / 92
5.2.1.3. Mutații genomice / 97
5.2.2. Cauze ale producerii anomaliilor cromosomice / 99
5.2.3. Frecvența anomaliilor cromosomice / 100
5.2.4. Consecințele anomaliilor cromosomice / 101

CAPITOLUL VI
Structura genetică a populațiilor / 103
6.1. Populația genetică, cupluri / 103
6.2. Modificări ale echilibrului genetic / 105
6.3. Homeostazia genetică / 108
6.4. Polimorfismul / 108

CAPITOLUL VII
Identificarea naturii caracterelor / 111
7.1. Metode specifice de studiu / 111
7.1.1. Gemenii / 115

CAPITOLUL VIII
Factorul genetic în manifestări psihice umane / 117
8.1. Personalitate / 117
8.2. Inteligență / 119
8.2.1. Definire, coeficient intelectual, dovezi ale endogenității, substrat organic, condiții exogene / 119
8.3. Înapoiere mentală / 131
8.3.1. Definire, clasificare, frecvență, categorii, factori cauzali / 131

8.3.2. Înapoiere mentală condiționată menogenic / 135
8.3.3. Înapoiere mentală determinată de anomalii ale cromosomilor / 138
8.3.4. Înapoiere mentală legată de cromosomul X (Xq27fra) / 142
8.3.5. Înapoiere mentală cu determinism poligenic / 143
8.3.6. Factori extrinseci în determinismul înapoierii mentale / 145
8.4. Comportament uman / 147
8.4.1. Comportament deviant / 149
8.4.2. Alcoolism / 153

CAPITOLUL IX
Patologie genetică / 159
9.1. Definiție, frecvență, tipuri / 159
9.2. Particularitățile bolilor genetice / 161
9.3. Boli monogenice / 164
9.3.1. Anomalii ale sistemului osos / 171
9.4. Boli cromosomale / 175
9.4.1. Sindroame autosomale / 178
9.4.2. Sindroame gonosomale / 185
9.5. Boli poligenice / 192
9.6. Boli psihice / 195
9.6.1. Psihoze / 196
9.6.1.1. Schizofrenie / 196
9.6.1.2. Tulburări afective / 201
9.6.2. Tulburări psihice în sindroame gonosomale / 206
9.7. Malformații congenitale / 209
9.7.1. Definiție, frecvență, factori cauzali / 209
9.7.2. Condiții de care depinde apariția malformațiilor congenitale / 214
9.7.3. Microcefalie / 217

CAPITOLUL X
Sexualizare umană / 219
10.1. Fenomenologie, etape / 219
10.2. Tulburări ale procesului de sexualizare / 224

CAPITOLUL XI
Profilaxia tulburărilor cu substrat genetic *centralizarea bilanțurilor contabile ale agenților economici pe anul 1995* / 229
11.1. Sfatul genetic / 233

TERMINOLOGIE EXPLICATĂ / 237

BIBLIOGRAFIE / 245

ANDRIEȘ C. LUCIAN
Nr 2401
Biblioteca Personală

Publicațiile Fundației Academice "Petre Andrei" Iași
Seria: Psihologie

Cunoașterea interferențelor disciplinare — genetice și cele angajate în studiul psihicului uman — are influențe benefice asupra potențialului de comprehensiune a manifestărilor specifice, normale și patologice, rezultante ale influenței factorilor ereditari, independenți sau în interacțiune cu cei mezologici; creează, de asemenea, disponibilități (nebănuite) de diagnosticare a unor entități psihomorbide, apare promițătoare pentru operații predictive, dar, totodată, susține intenția de însușire a unor atitudini corespunzătoare, diferențiate de asistență specializată și instruire.

Lucrarea are caracterul, propus, doar al unei "introduceri" în problematica elementelor "condiționale" ale stărilor psihice... Prin intenția concretizată, am încercat să răspundem, parțial, unor manifestări de interes, adresându-ne nu doar psihologilor, psihiatrilor, unor categorii de studenți... Cadrul comentat este diversificat, referințele la entități psihice orientându-se predilect asupra aspectelor determinative.

Dintre situațiile cu potențial de implicare, doar unele s-au aflat în situația de a fi discutate, o prezentare fenomenologică la altă dimensiune constituind o promisiune pentru viitor.

ISBN 973-9226-08-6